ȘERBAN ȚOVARU

PATOLOGIE MEDICALĂ STOMATOLOGICĂ

EDITURA CERMA
BUCUREȘTI

Consilier editorial: Dr. ION MAFTEI
Coperta: Florin Creangă
Tehnoredactare computerizată: CERMA

I.S.B.N. 973 - 9266 - 11 - 8

PREFAŢĂ

Prezentul curs, primul de acest fel din literatura medicală românească, se adresează atât studenţilor cât şi medicilor stomatologi, el constituind suma unor cunoştinţe de bază în acest domeniu.

Structura sa a avut în vedere conţinutul altor cursuri similare, universitare şi postuniversitare apărute în diferite ţări (Franţa, Israel, Statele Unite).

Ponderea dată diverselor capitole a fost judecată în funcţie de frecvenţa diferitelor afecţiuni, aşa cum este întâlnită în practica clinică şi aşa cum se presupune că vor fi întâlnite şi de către medicul stomatolog. O importanţă particulară a fost acordată patologiei premaligne şi carcinomului incipient de mucoasă, având în vedere rolul deosebit de important al medicului stomatolog în depistarea acestor afecţiuni.

Ca surse bibliografice au fost folosite materialele metodologice ale O.M.S. sau ale altor foruri ştiinţifice internaţionale, precum şi anumite lucrări considerate „clasice" în domeniu. Terminologia introdusă precum şi diferitele clasificări au fost cele propuse de aceasta. Materialele au fost actualizate cu date recente apărute în revistele de specialitate.

Problemele de terapeutică au fost detaliate numai în cazul afecţiunilor al căror tratament este de competenţa medicului stomatolog. În restul situaţiilor au fost expuse numai principii generale de tratament.

Ca orice început, prezentul curs trebuie extins şi îmbunătăţit în timp. De aceea orice observaţii, sugestii şi critici sunt binevenite, ele contribuind astfel la continuarea şi perfecţionarea acestui început.

BUCUREŞTI
Ianuarie 1999

AUTORUL

INTRODUCERE

Patologia Medicală Stomatologică poate fi definită ca fiind disciplina ca se ocupă cu studiul afecțiunilor neodontale și nechirurgicale ale cavității buca anexelor acesteia, precum și ale regiunilor anatomice vecine. În același timp în disciplina este strâns legată și prezintă multiple interferențe și cu celela specialități ale Stomatologiei.

Important de subliniat este și faptul că la nivelul cavității bucale pot apăr o serie de manifestări ale unor afecțiuni generale, uneori localizate numai această zonă, fapt ce lărgește sfera de cuprindere a disciplinei, impunâ specialiștilor stomatologi multiple cunoștințe de Medicină Generală. În acel timp este bine de menționat faptul că Patologia Medicală Stomatologică nu rezumă doar la studiul afecțiunilor mucoasei, întrucât unele boli din sfera ei cuprindere pot interesa concomitent și alte structuri ale cavității bucale.

Definită astfel, Patologia Medicală Stomatologică apare ca un domer interdisciplinar, de graniță, între diferite specialități medicale, strâns corelate Stomatologia propriu-zisă.

Denumirea disciplinei a suscitat unele controverse ce țin de traducerea limba română a termenilor prin care ea este cunoscută în literatu internațională. Termenul adoptat în lucrarea de față mi s-a părut cel mai aprop de domeniul său de cuprindere.

Cunoștințele acumulate pe plan mondial în ultimii 50 de ani, au făcut Patologia Medicală Stomatologică să devină treptat o disciplină de si stătătoare, recunoscută și predată ca atare în multe instituții de învățământ c lume. În acest context introducerea ei în învățământul românesc Stomatologic apare ca o necesitate firească, iar prezentul curs se dorește a fi început în acest domeniu.

Dr. Șerban Țovaru

CLASIFICAREA AFECȚIUNILOR MEDICALE ALE CAVITĂȚII BUCALE

Clasificarea afecțiunilor medicale ale cavității bucale este o problemă complexă, întrucât orice criterii am folosi rezultatul este imperfect. Desigur cel mai corect criteriu de clasificare ar fi cel etiologic. În același timp însă și criteriile clinice, după formele lezionale, sau topografic după sediul leziunilor, își au valoarea lor incontestabilă.

Tipuri de clasificări:

1. ***Etiologică:*** - după cauză;

2. ***Clinică:***

- după forma lezională predominantă (ulcerative, buloase, keratozice);
- după aspect (leziuni albe, leziuni roșii, leziuni pigmentate);

3. *Topografică:* - după sediul leziunilor și afecțiunii: cheilite, gingivite, glosite, uranite. Este utilă deoarece unele leziuni apar specific în anumite zone ale cavității bucale.

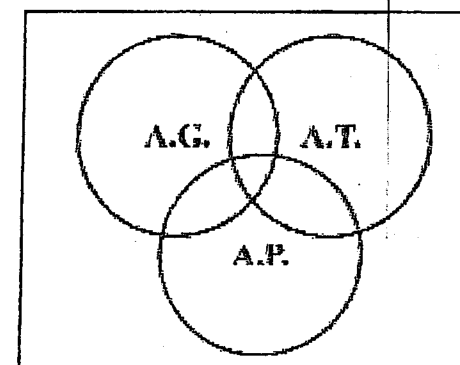


Fig.1 Clasificarea etiologică a afecțiunii mucoasei bucale
Afecțiuni generale (A.G.) - cu manifestări bucale
Afecțiuni tumorale (A.T.) - constituie o patologie de graniță cu patologia BMF și cu cea generală
Afecțiuni proprii (A.P.) - ale mucoasei bucale și cavității bucale în general

I. Afecțiuni generale cu manifestări bucale:

- **Dermatologice:**
  - lichen plan
  - LE sistemic, LE discoid
  - eritem polimorf
  - pemfigus vulgar
  - pemfigoid benign
  - genodermatoze.
- **Afecțiuni de colagen** (LED, sclerodermie, dermatomiozită)
- **Reacții medicamentoase generale** (toxidermii)
- **Afecțiuni metabolice și de nutriție** (diabet, avitaminoze)
- **Afecțiuni hormonale** (Addison)
- **Afecțiuni ale sângelui** (leucoze, agnemeloidoză, anemii etc.)
- **Afecțiuni infecțioase generale:**
  - virale:
    - mononucleoza infecțioasă
    - rujeola
    - rubeola
    - varicela
    - HIV
  - bacteriene:
    - specifice:
      - sifilis
      - TBC
    - nespecifice:
      - scarlatina

II. Afecțiuni tumorale:

- **Benigne:**
  - **keratoze:** leucoplazie, keratoacantom
  - **leziuni vasculare:** angiomatoza, angioame
  - **leziuni verucos-papilare:** virale, nevirale
  - **hiperplazii gingivale**
  - **nevi.**
- **Afecțiuni cu potențial de malignizare:** lichen plan, leucoplazia, nevi
- **Precancerul:** maladia Bowen, papilomatoza orală
- **Maligne:** carcinomul de mucoasă bucală (formele de debut), melanomul

III. Afecțiuni proprii:

A. Infecțioase:

1. Virale:

- herpes simplex
- zona zoster

- herpangina
- tumori virale

2. Bacteriene:

- nespecifice:
  - stomatita (gingivita) ulceronecrotică
  - stomatita odontiazică
  - noma
  - alte stomatite infecțioase
- specifice:
  - TBC
  - sifilis

3. Micoze:

- candidoza
- histoplasmoza
- actinomicoza

B. Leziuni pigmentare:

1. Melanozice
2. Nemelanozice

C. Genodermatoze:

- nev alb spongios
- diskeratoza benignă intraepitelială (maladia Witkop-Salman)
- maladia Darier

D. Afecțiuni dermatologice cu manifestări bucale:

- stomatite buloase: pemfigus, pemfigoid,
- eritem polimorf
- Psoriasis
- maladia Duhring-Brock
- gingivita descuamativă
- lichen plan
- LE discoid

E. Afecțiuni autoimune

- aftele bucale cronice recidivante,
- maladia Behcet

F. Reacții locale la materiale și medicamente (stomatite medicamentoase):

- purpura alergică
- toxidermii buloase
- intoxicații cu metale
- reacții lichenoide de contact
- efectele protezelor asupra mucoasei: stomatita de proteză, hiperplazia gingivo-mucoasă, leucoplazia.

G. Leziuni traumatice:

- fizice: mecanice, electrice
- chimice: arsuri chimice

- arsuri medicamentoase

H. Algiile maxilo-faciale:

- algii psiho-somatice
- nevralgii de origine dentară
- nevralgia de trigemen
- algii ATM - sindrom Algo-disfuncțional

I. Afecțiunile medicale ale glandelor salivare:

- sindromul de gură uscată
- afecțiunile autoimune (Sindromul Mikulicz, Sjogren)
- parotidomegaliile
- parotiditele/submaxilitele (virale, infecțioase).

J. Leziunile bucale după radio și chimio terapie

După modul de manifestare și al leziunilor prezentate aceste afecțiuni pot fi clasificate în:

- afecțiuni keratozice
- afecțiuni ulcerative (acute sau cronice)
- afecțiuni veziculo buloase (acute sau cronice)
- afecțiuni tumorale
- afecțiuni inflamatorii (acute sau cronice)
- afecțiuni pigmentare.

Toate aceste leziuni pot apărea numai la nivelul cavității bucale, se pot însoți de manifestări generale (febră, adenopatie etc.) sau pot debuta în asociație cu cu alte leziuni cutanate sau localizate la alte nivele.

Complexitatea acestor manifestări impun o abordare atentă a cazurilor și o parcurgere serioasă a tuturor etapelor diagnostice.

ETAPELE ALCĂTUIRII DIAGNOSTICULUI ÎN PATOLOGIA MEDICALĂ STOMATOLOGICĂ

Particularitățile diagnosticului

Particularitățile diagnosticului în patologia medicală stomatologică constau în alcătuirea să „în etape": anamneză, examen clinic, examene complementare, toate trei de egală importantă. Dacă în celelalte specialități stomatologice chirurgie - odontologie, parodontologie, etc - modificările clinic obiective sunt de cele mai multe ori evocatoare pentru un diagnostic, în stomatologia medicală de cele mai multe ori leziunile clinice sunt foarte nespecifice, polimorfe, comune mai multor afecțiuni. Din acest motiv, fiecare etapă menționată mai sus își are o importanță egală pentru diagnosticul definitiv. O reprezentare figurativă a acestor etape diagnostice este ilustrată în Tabelul I.

• **Anamneza** prezintă o valoare comparabilă cu cea din semiologia medicală generală. Ea pune în evidență antecedentele patologice ale bolnavului, istoricul și evoluția afecțiunii, factorii săi favorizanți, bolile asociate precum și tratamentele în curs. Ca și în medicina internă toate aceste date pot orienta în mare diagnosticul într-un procent însemnat de cazuri. Uneori ponderea anamnezei poate f tot atât de mare ca și a examenului clinic.

• **Examenul clinic** va cuprinde un examen general al bolnavului și un examen local al fetei, capului, gâtului și cavității bucale.

Modificările observate exo sau/și endobucal pot fi datorate deseori unor afecțiuni medicale generale ce interesează sfera stomatologică. Leziunile observate endobucal se prezintă deseori foarte nespecific, sumând multiple leziuni elementare asociate în forme clinice variate, polimorfe. Caracterul lor acut sau cronic precum și asocierea sau nu cu leziuni cutanate sunt elemente importante pentru orientarea diagnosticului.

Cu toate acestea trebuie subliniat faptul că deseori examenul local nu poate alcătui singur diagnosticul. Diagnosticul final, de certitudine, rezultă din sumarea datelor de anamneză, examen clinic, întărite de rezultatele examenelor complementare.

• **Examenele paraclinice** sunt a treia și ultima etapă a diagnosticului. Examenele paraclinice rareori pot alcătui singure diagnosticul. Ele confirmă sau infirmă o ipoteză rezultată din parcurgerea celor două etape menționate mai sus.

Tabelul I

Anamneza	*Examen clinic*	*Examene complementare*
Date administrative	General	Examene hematologice
Factori de risc	Exobcal	Examene biochimice
Antecedente heredo-colaterale	Endobucal	Citologie
Antecedente personale patologice	FOTOGRAFIA	Colorație vitală
Istoric		Biopsie
		Histopatologie
		Enzimologie
		Imunologie
		Imunohistochimie
		Radiologie

⇨ Diagnostic ⇨ Tratament

Datorită evoluției rapide a tehnicilor de laborator, la ora actuală avem la îndemână o mare varietate de metode de diagnostic deosebit de valoroase: histologice, enzimologice, imunologice, virusologice, etc. Deseori, aceste metode sunt comune cu cele ale cercetării științifice în acest domeniu. Datorită datelor cu valoare diagnostica pe care le pot furniza, este bine ca medicul stomatolog să le cunoască și eventual să le utilizeze.

Foaia de observație

Cuprinde totalitatea informațiilor referitoare la un pacient, precum și datele legate de tratamentele și evoluția afecțiunii pentru care acesta se prezintă.

Ea începe cu o parte generală în care se consemnează:

1. Datele de identificare și administrative ale pacientului: nume, prenume, vârstă, sex, locul și data nașterii;

2. Adresa exactă sau domiciliul (județ, oraș, stradă, număr, telefon, cod poștal);

3. Situația familială: căsătorit, necăsătorit, divorțat, văduv, etc; dacă are sau nu copii. Aceste date sunt necesare pentru corelarea lor cu anumite tipuri de boli (exemplu SIDA la homosexuali sau bisexuali);

4. Originea geografică: pentru străini (este cunoscută predominanța anumitor afecțiuni în anumite zone geografice);

5. Profesia actuală și anterioară (necesară pentru evaluarea anumitor riscuri sau boli profesionale);

6. Factori de risc:

- *profesionali:* muncitor agricol, construcții, chimic, metalurgie, etc;
- *fumat:* numărul de țigări pe zi și durată în ani;
- *alcool:* cantitatea zilnică aproximativă;
- *șocuri psihice:* familiale, profesionale, altele;
- *factori de risc oncologic sau boli autoimune;*

7. De cine este trimis: medicul, serviciul. Se vor consemna adresa și telefonul pentru contacte ulterioare. Se va cere și biletul de trimitere.

După consemnarea datelor generale se face anamneza propriu-zisă, care va cuprinde:

• **Motivele prezentării:** durere, tulburări funcționale, apariția unor formațiuni sau leziuni la nivelul cavității bucale. Toate aceste tulburări pot fi însoțite de fenomene generale (febră, adinamie) sau loco-regionale (adenopatie, tumefacție, modificarea colorației, leziuni cutanate, etc).

- durerea/usturimea poate fi localizată sau iradiată, continuă sau intermitentă, de intensitate variabilă, declanșată de anumiți factori, sau legată de anumite situații (stres, tensiune, etc).

- leziunile sau formațiunile observate pot fi difuze sau bine delimitate. Se pot extinde treptat sau regresa, își pot modifica aspectul sau se pot asocia cu alte

leziuni noi.

- tulburările funcționale: se pot instala brusc sau treptat, pot avea diferite grade de intensitate, pot fi continue sau discontinue.

• **Istoricul afecțiunii**

Trebuie să se consemneze:

- momentul debutului (în ani, luni, săptămâni, zile - aproximativ)
- felul debutului: brusc, insidios.
- evoluția simptomatologiei: continuă, discontinuă, asociată cu alte tulburări locale sau generale.
- tratamentele urmate: unde, de către cine, medicamente, doze, rezultate.
- alte afecțiuni asociate, factori agravanți sau care duc la ameliorarea simptomatologiei.
- starea actuală - apreciată de bolnav.

• **Antecedentele familiale** (heredo-colaterale)

Vor fi menționate afecțiuni similare în familie și afecțiuni grave (diabet, neoplasme, afecțiuni genetice, psihice, etc.) care pot fi corelate cu starea prezentă a pacientului.

• **Antecedentele personale fiziologice** (APF)

Se vor consemna în cazul persoanelor de sex feminin:

- nașterile,
- sarcina prezentă,
- tulburările pre și post menopauză,
- anticoncepționalele (dacă folosește).

• **Antecedentele personale patologice** (APP)

Vor fi consemnate cu mare atenție toate afecțiunile importante, spitalizări, operații, accidente pe care pacientul le-a suferit în timpul vieții. Vor fi notate în ordine cronologică.

Pacienții vor fi interogați privitor la bolile aparatelor digestiv, circulator, respirator, uro-genital, sistem nervos, sistem endocrin, boli dermatologice.

- de asemenea vor fi consemnate: alergiile, infecțiile în sfera ORL, infecțiile reumatismale, boli de colagen, boli hematologice, boli infecțioase (lues, TBC, malarie, etc).
- antecedentele oncologice: tumori operate, radiotrapie, chimioterapie, când au fost operate și cu ce rezultat, recidive, metastaze, etc.
- antecedente psihiatrice: nevroze, psihoze tratate, când și cu ce rezultate, dacă mai sunt active.
- la afecțiunile semnalate de pacient în antecedente se vor consemna: data diagnosticării, tratamentele efectuate, rezultatele, recăderile, starea prezentă (activ/vindecat).
- pacienții vor fi întrebați dacă în prezent folosesc vre-un medicament, de

când, ce doze, pentru ce. Este cunoscut că o serie de medicamente administrate pe cale generală pot produce o serie de reacții la nivelul cavității bucale: xerostomie, reacții lichenoide, toxidermii, hiperplazii gingivale, sindrom purpuric, etc. (un model de chestionar este arătat în tabelul II).

Este bine ca discuția cu pacientul să fie făcută pe un ton calm, egal, fără a-i sugera nimic, ci doar a încerca să se obțină datele necesare. După încheierea anamnezei ne vom concentra atenția asupra examenului clinic.

Tabelul II

Istoric medical - antecedente medicale patologice

Numele și prenumele pacientului...data.............

Bifați cu X căsuța corespunzătoare uneia din afecțiunile menționate mai jos.

În cazul copiilor, părinții sau însoțitorul cor completa această listă.

1. Aparat cardiovascular		glaucom sau cataractă	☐	**aparatului locomotor**	
angină pectorală	☐	pierderi de auz	☐	alergii cutanate	☐
infarct	☐	boli sau tratamente	☐	transpirații nocturne	☐
hipertensiune	☐	psihice	☐	dureri musculare	☐
murmur valvular	☐	cefalee severă	☐	ulcerații bucale	☐
prolaps de valvă	☐	epilepsie	☐	proteze articulare	☐
malformații cardiace	☐	**4. Aparat digestiv**		**7. Boli endocrine**	
congenitale	☐	ulcer gastric sau duodenal	☐	diabet	☐
reumatism	☐	gastrită	☐	afecțiuni tiroidiene	☐
valvă artificială	☐	colită	☐	**8. Aparat genito-urinar**	
aritmii/fibrilație	☐	diaree persistentă	☐	boli renale	☐
bloc de ramură	☐	hepatita	☐	boli transmise sexual	☐
alte probleme cardiace	☐	icter	☐	H.I.V.	☐
anevrism	☐	ciroză	☐	boli de rinichi	☐
2. Hematologie		constipație	☐	**9. Alte manifestări**	
transfuzii de sânge	☐	scaune cu sânge	☐	dureri de gât repetate	☐
anemie	☐	**5. Aparat respirator**		ganglioni limfatici măriți	☐
hemofilie	☐	alergie la fan/polen	☐	tutun	☐
leucemie	☐	sinuzită	☐	alcool	☐
tendință de sângerare		astm	☐	medicamente	☐
anormală	☐	tuse persistentă	☐	tumori sau cancer	☐
3. Sistemul nervos		emfizem	☐	radioterapie	☐
dureri, pete oculare	☐	tuberculoză	☐	chimioterapie	☐
probleme de vedere	☐	dificultăți în respirație	☐	alte boli	☐
pierderi ale conștiinței	☐	**6. Boli dermatologice și ale**			

10. Sunteți sub îngrijirea permanentă a unui medic? Da Nu

nume...adresă...

telefon...................... ultima consultație.................... pentru ce....................

11. Luați vre-un medicament? Da Nu
Dacă da, ce medicamente ....și de câte ori ....
12. Ați prezentat vre-o dată reacții la medicament? Da Nu
13. Ați prezentat reacții la anesteice locale sau generale? Da Nu
14. Ați suferit vre-o dată operații? Da Nu
ce...când...
15. Ați fost vre-o dată internat în spital? Da Nu
16. Simțiți oboseală, dureri de piept când urcați scările? Da Nu
17. Vi se umflă gleznele în timpul zilei? DaNu
18. Dormiți pe două sau mai multe perne? Da Nu
19. Ați slăbit mai mult de 5 kg în ultimul an? Da Nu
20. Țineți regim? Da Nu
21. Prin natura ocupației veniți în contact cu sânge,produse de sânge sau ace? Da Nu
22. Sunteți însărcinată (F)? Da Nu

Înălțime............greutate............t.a............puls............temperatură...........
Data....................
Semnătura pacientului.........................
Semnătura medicului..............................

Examenul clinic cuprinde:

• **Examenul clinic general** pe aparate și sisteme. Se va face așa cum se procedează în semiologia medicală generală. De cele mai multe ori pacientul consemnează în mod obișnuit afecțiunile prezente deja diagnosticate și sub tratament. Când exista dubiul unor afecțiuni prezente nediagnosticate încă este bine ca pacientul să fie recomandat unui medic din specialitatea respectivă, rezultatul urmând a ne fi trimis după acest consult.

Într-un serviciu de stomatologie vom putea totuși examina cu usurință starea generală a bolnavului, atitudinea, orientarea temporo-spațială, starea de nutriție, colorația tegumentelor și mucoaselor, tensiunea arterială, pulsul, aspectul pupilelor, motricitatea, grupele ganglionare, etc.

• **Examenul loco-regional**

Se va face dupa aceleași reguli ca în chirurgia maxilo-facială. El va cuprinde:

Examenul exobucal:

- inspecția va consemna: colorația tegumentelor, proporția etajelor feței, prezența unor leziuni sau formațiuni patologice. Va fi inspectată conjunctiva palpebrală și fundurile de sac.
- palparea va consemna:integritatea reliefurilor osoase, consistența și elasticitatea părților moi ale feței, examenul clinic al sinusurilor feței, examenul clinic al articulației temporo-mandibulare.

- se vor palpa grupele ganglionare și se va aprecia (în cazul ganglionilor palpabili) numărul, mărimea, consistența, mobilitatea, aderența pe planurile superficiale și profunde.
- se va face examenul clinic al glandelor salivare atât exo cât și endobucal, consemnându-se: forma, consistența, dimensiunile, aspectul orificiului canalului Stenon și Warthon, cantitatea și aspectul salivei.

Examenul endobucal

Va fi făcut cu pacientul așezat în fotoliul dentar, cu capul drept pentru examenul arcadei mandibulare și planșeului bucal și cu capul în ușoară extensie pentru arcada maxilară și palat.

Pentru examen sunt necesare instrumentele obișnuite de consultație și o bună iluminare.

Inspecția va consemna aspectul mucoasei tuturor zonelor cavității bucale: jugale, labiale, limba, planșeu, istm faringian, fosa tonsilară, regiunea retromolară, proces alveolar, palat dur și moale. Se vor nota toate modificările de aspect, leziunile și formațiunile tumorale observate.

Palparea va consemna consistența și elasticitatea părților moi labiale, jugale, limba și planseul. Prin palpare bimanuală se va completa examenul glandelor salivare. După exprimarea glandei respective se va examina cantitatea și aspectul salivei de la nivelul papilei canalului Stenon și Warthon.

Examenul dento-parodontal se va face în maniera obișnuită. Se vor consemna dinții în malpoziție, resturi radiculare, margini dentare tăioase sau lucrări protetice generatoare de leziuni traumatice.

Modificările de culoare, aspect macroscopic, consistență sau suplețe ale mucoasei vor fi notate în scris. Se va descrie localizarea, dimensiunile, aspectul suprafeței și marginilor, consistența și, eventual, extinderea spre alte regiuni vecine.

Leziunile observate vor fi descrise pe rând, pe zone topografice. Se va înregistra tipul clinic de leziune (keratoză, eroziune, ulcerație, etc) localizarea, dimensiunile și se va face descrierea lor în detaliu.

În general, fiecare tip de leziune prezintă un mod specific de descriere, astfel:

- unei keratoze i se va descrie: sediul, dimensiunea, aspectul suprafeței (plană, verucoasă, pătată, etc), marginile și conturul (net sau imprecis), gradul de transparență (mai opacă sau mai translucidă), dispoziția tipică sau atipică, dacă este limitată sau difuză, simetrică sau asimetrică.
- unei ulcerații i se va descrie: sediul, dimensiunea, unică sau multiplă, conturul (net, anfractuos), marginile (plane sau reliefate), fundul (plan, proliferativ, granular, acoperit sau nu cu depozite), tendința la sângerare, aspectul mucoasei vecine, consistența (suplă, moale, elastică, etc) și eventual

tendința de infiltrare în profunzime.

- unei tumori i se va descrie: sediul, dimensiunea, suprafața (netedă, boselată, verucoasă, ulcerată, etc), dacă e sesila sau pediculată, dacă are un aspect exo sau endofitic.

- unei vezicule sau bule i se va descrie: sediul, mărimea, unică sau multiplă, conținutul (seros, serohematic, etc), grosimea plafonului și tendința de clivaj a mucoasei vecine, forma ulcerațiilor lăsate după spargere.

Vor fi descrise leziunile elementare de un singur fel sau asociate după cum se prezintă. Descrierea va fi simplă, concisă, cât se poate de sugestivă.

Eventual, pot fi făcute desene ale ariilor interesate, pe imaginea tipărită a zonelor cavității bucale, atunci când există în fișe (vezi schița cap. Anatomia normală a mucoasei).

În rezumat, examenul endobucal trebuie să fie o descriere clară, sintetică și sugestivă a tabloului clinic și leziunilor observate la nivelul cavității bucale.

Ideal este ca leziunile să fie fotografiate. Fotografiile constituie un document prețios atât în evaluarea rezultatelor tratamentului, cât și ca material științific necesar unor lucrări ulterioare.

Fotografia leziunilor are ca scop imortalizarea unui tablou clinic sau a unor leziuni care, în timp, pot suferi modificări fie sub acțiunea tratamentului, fie prin evoluția propriu-zisă a afecțiunii.

Examenele complementare

Examenele complementare folosite sunt cele obișnuite de laborator: hematologice, biochimice, microbiologice, imunologice etc.

O grupă aparte o reprezintă examenele anatomo-patologice. Acest grup cuprinde citologia exfoliativă, examenul biopsic urmat de prepararea unor secțiuni colorate specific pentru examen histopatologic, imunofluorescent, imuno-histochimic, enzimologic.

Examenele radiografice sunt cele folosite curent în stomatologie.

MORFOLOGIA NORMALĂ A MUCOASEI BUCALE
EXAMENUL CLINIC AL MUCOASEI BUCALE

Mucoasa bucală acoperă structurile antatomice profunde tapițând cavitatea bucală. Se întinde atât pe părțile dure cât și părțile moi vecine, mușchi, spații topografice, țesut celulo-grăsos. Uneori mucosa bucală constituie singură pereții unor spații topografice (loji) ex, loja sublinguală, recesus-ul lojii submandibulare. Se continuă posterior cu mucoasa faringiană (Fig. 1)

Joncțiunea cutaneo-mucoasă se face de-alungul unei zone cu aspect particular - ***roșu de buză***.

Mucoasa bucală prezintă anumite particularități în funcție de zona pe care o acoperă.

Gingia

Este țesutul care înconjoară dinții acoperind osul alveolar. Gingia este strâns legată de periost pe care îl acoperă pe toate suprafețele procesului alveolar. Gingia acoperă și spațiile interdentare unde dă naștere papilelor interdentare.

Gingia marginală este porțiunea atașată de coletul dinților dincolo de osul alveolar . Are un aspect neted.

Porțiunea de gingie ce acoperă procesul alveolar poartă numele de ***gingie (mucoasă gingivală) fixă***. Colorația gingiei fixe este roz pal. Suprafața ei este de cele mai multe ori keratinizată datorită microtraumatismelor masticatorii. Spre baza procesului alveolar mucoasa devine laxă ne mai fiind fixată de periost și trecând treptat spre fundul de sac vestibular. Această porțiune se numește ***mucoasă mobilă***. Ea este subțire fină, bogat vascularizată de culoare mai închisă decât gingia fixă.Pe versantul extern mucoasa gingivală mobilă se continuă cu cea a fundului de sac vestibular.

Mucoasa jugală și labială

Mucoasa jugală acoperă fața internă, bucală, a obrazului. ea acoperă mușchiul buccinator, dublând astfel peretele intern al lojii geniene. Mucoasa jugală este suplă, mobilă, separată de mușchiul buccinator printr-un strat de țesut conjunctiv lax care se continuă cu submucoasa sau corionul.

Mucoasa jugală are o culoare roz pal, bogat vascularizată prin ramuri din artera bucală și anastomezele sale (artera facială, artera mentonieră, artera infraorbitară, etc.)

Pe suprafața sa se poate observa uneori un pliu de țesut de-alungul planului de

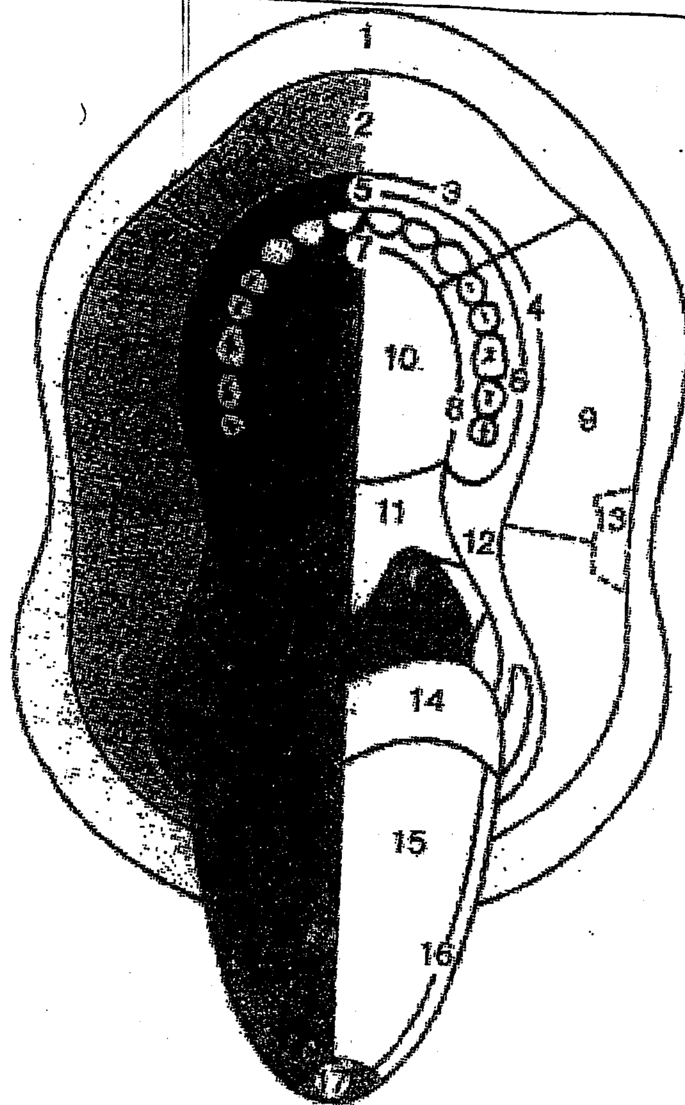


Fig. 1A Zonele topografice ale mucoasei bucale

1. Buza superioară fața cutanată; 2. Buza superioară fața mucoasă; 3. Vestibulul superior anterior; 4. Vestibulul superior lateral; 5. Gingia vestibulară superioară anterioară; 6. Gingia vestibulară superioară laterală; 7. Gingia palatinală anterioară; 8. Șanțul gingivo palatin; 9. Fața internă a obrazului; 10. Palatul dur; 11. Vălul palatin; 12. Comisura intermaxilară; 13. Zona retrocomisurală; 14. Baza limbii; 15. Fața dorsală a limbii; 16. Marginile limbii; 17. Vârful limbii.

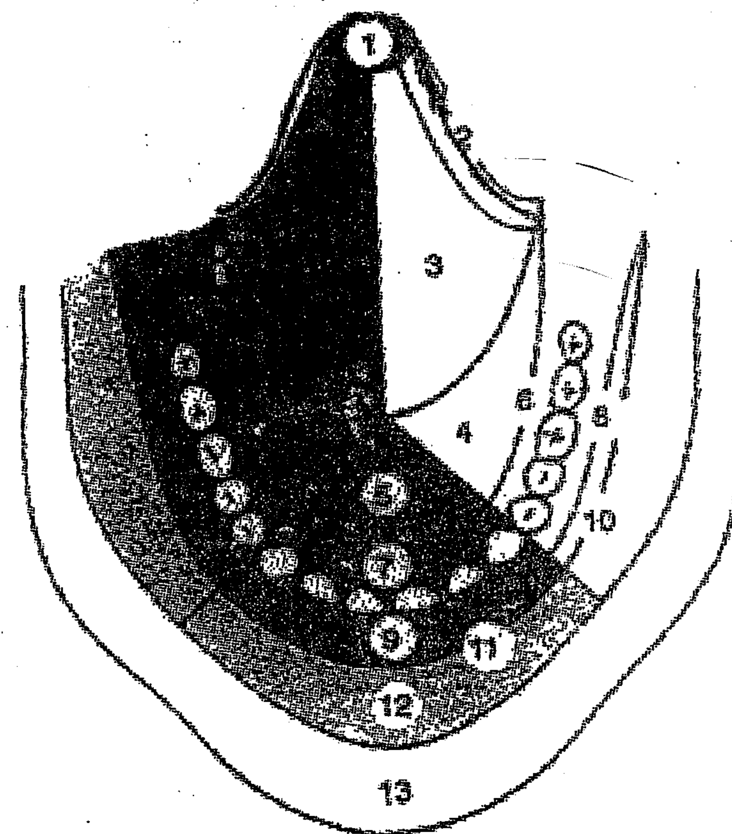


Fig. 1B Zonele topografice ale mucoasei bucale

1. Vârful limbii; 2. Marginile limbii; 3. Fața ventrală a limbii; 4. Planșeul bucal; 5. Planșeul bucal anterioar; 6. Procesul alveolar mandibular lingual; 7. Procesul alveolar mandibular lingual anterior; 8. Procesul alveolar mandibular vestibular lateral; 9. Procesul alveolar mandibular vestibular anterior; 10. Fundul de sac vestibular lateral mandibular; 11. Fundul de sac vestibular anterior mandibular; 12. Fața mucoasă a buzei inferioare; 13. Fața cutanată a buzei inferioare

ocluzie numit *linia albă jugală*. Ea poate fi mai mult sau mai puțin proeminentă, uneori keratinizată.

Deasupra liniei albe jugale în dreptul molarului de 12 ani se observă o proeminență de dimensiuni variabile 4-7 mm. diametru numită ***papila canalului Stenon***; este locul său de deschidere în cavitatea bucală. Anterior de ea se poate observa în grosimea mucoasei un mănunchi de vase (arteriole și venule) care ***constituie ramificațiile terminale ale arterei bucale***. Anterior mucoasa bucală se continuă fără o limită de demarcație netă cu mucoasa buzelor.

Mucoasa labială acoperă musculatura buzelor. între mucoasă și musculatură există numeroase glande salivare mici (accesorii) care bombează atunci când buza este răsfrântă înafară. Uneori mucoasa labială este abundent reprezentată formând un contur suplimentar paralel cu roșul de buză ce dă aspectul de „buză dublă" sau prolaps labial. Mucoasa comisurală, spre deosebire de restul mucoasei labiale este fixă pe planul muscular subacient (modiolul comisural).

Frenul buzei superioare și inferioare. Sunt două plici de mucoasă cu structură fibrilară ce unesc buzele cu procesul alveolar.

Posterior mucoasa jugală se continuă cu ***mucoasa regiunii retromolare*** numită și „comisura intermaxilară". La acest nivel atunci când gura este larg deschisă se observă una, alteori două plici verticale. Cea laterală sau externă este ridicată de fasciculul intern (sau tendonul intern) al mușchiului temporal care uneori se inseră foarte jos până aproape de trigonul retromolar. Cea medială sau internă este ridicată de ligamentul pterigomandibular, rafeu fibros pe care se inseră anterior mușchiul buccinator iar posterior mușchiul constrictor superior al faringelui (fasciculul pterigo mandibular). Și aspectul său este foarte variabil, uneori foarte proeminent alteori foarte șters. Intre cele două plici mucoase se observă un șanț vertical șters ce urcă aproximativ până la jumătatea distanței dintre cele două maxilare, numit ***„șanț retromolar"***. Postero medial mucoasa retromolară se continuă cu mucoasa regiunii tonsilare.

Mucoasa regiunii tonsilare

Acoperă fosa tonsilară delimitată anterior de pilierul anterior amigdalian sau arcul palato-glos iar posterior de pilierul posterior amigdalian numit și arc palato-faringian. Inferior fosa tonsiliară este formată din dorsul limbii în porțiunea sa posterioară. Intre aceste trei formațiuni se observă amigdala palatină de formă și mărime variabile (1-4 cm.) diametru, ovalară, alungită cu suprafața mai mult netedă, prezentând niște adâncituri numite „cripte".

Amigdala paltină este formată dintr-un abundent țesut limfoid. Mucoasa regiunii tonsilare este de culoare roșie mai închisă decât restul mucoasei bucale.

Orofaringele

Este vizibil posterior pe pilierii amigdalieni.Mucoasa sa acoperă mușchii faringieni, este de culoare roz închis și conține acumulări de țesut limfoid în corion.

Limba

Este un organ specializat cu multiple funcții: masticație, deglutie, gust, vorbire, etc.

Mucoasa linguală acoperă o structură musculară complexă. Aspectul său este diferit pe fața dorsală față de fața ventrală.

Fața dorsală prezintă un aspect mat, rugos, datorită prezenței pe suprafața ei a numeroaselor papile mai mult sau mai puțin keratinizate. Putem observa *papilele filiforme* subțiri și alungite, *papilele fungiforme* rotunjite, 1-2 mm. diametru cu o culoare roșu mai închis diseminate ici colo printre papilele filiforme. La limita celor 2/3 anterioare cu 1/3 posterioare se observă *papilele circumvalate* dispuse în formă de V cu vârful posterior. Ele sunt în număr de 8-10 dispuse în două linii ce formează V-ul lingual. La vârful V-ului lingual se deschide *„foramen caecum"* vestigiu al canalului tircoglos. Uneori el se prezintă ca un fund de sac alteori se prezintă ca un canal permeabil.Pe marginile limbii în porțiunea posterioară se observă *papilele foliate*, mici fisuri verticale paralele între ele. Printre papilele foliate și posterior de ele spre plica gloso amigdaliană se pot observa uneori mici mase rotunjite, proeminente, ce sunt date de *foliculii limfatici* ai „amigdalei linguale". Acești foliculi (noduli limfatici) pot fi observați uneori și pe fața dorsală a limbii în 1/3 posterioară. Fața dorsală a limbii prezintă în general un aspect uniform. Uneori însă ea este fisurată, plicaturată, aspect numit „limbă fisurată". Limba fisurată nu are o semnificație patologică, ea fiind o variantă a normalului.

Fața ventrală a limbii prezintă o mucoasă foarte subțire relativ transparentă, prin grosimea căreia se pot observa frecvent *venele sublinguale* situate în submucoasă paralel cu marginile limbii. Pe linia mediană, mucoasa linguală formează „frenul lingual" plică subțire de mucoasă ce unește fața ventrală a limbii cu planșeul bucal. Ea poate prezenta o grosime variabilă. Când este gros sau scurt, frenul lingual poate limita mișcările limbii. La baza frenului limbii de o parte și alta, pe planșeul bucal, se observă *„carunculele sublinguale"*, orificiile de deschidere ale canalului Warthon.

Planșeul bucal

Prezintă o mucoasă fină, foarte subțire care acoperă multiplele structuri anatomice din profunzime.

Anterior mucoasa planșeului se continuă dintr-o parte în alta a liniei mediane, separată doar uneori de frenul limbii. Ea formează la acest nivel

peretele superior al lojii glandei sublinguale și se continuă lateral cu mucoasa alveolară mandibulară. Pe suprafața mucoasei planșeului în cele 2/3 anterioare se observă o plică mai mult sau mai puțin proeminentă numită *„plica sublinguală"*. Ea este ridicată de canalul Warthon și de glanda sublinguală pe care o intersectează.

În 1/3 posterioară planșeul lingual se îngustează foarte mult devenind practic un șanț (sau chiar un spațiu virtual) numit *„șanțul paralingual"*. El se termină posterior la plica gloso amigdaliană. Mucoasa sa este subțire; se continuă medial cu mucoasa feței ventrale a limbii iar lateral cu mucoasa procesului alveolar mandibular din dreptul molarilor 2 și 3. La acest nivel mucoasa șanțului paralingual formează singură peretele superior al lojii glandei submandibulare (recesus-ul lojii).

Palatul dur

Mucoasa palatului dur are o culoare roz pal, este în general keratinizată și prezintă un aspect neuniform. În 1/3 anterioară este rugoasă prezentând *„rugile palatine"*, plici transversale de mucoasă ce pornesc dinapoia papilei retroincisive. În 1/3 posterioară prezintă un aspect neted. O mică fosetă poate fi observată uneori în dreptul molarului 2 la locul de emergență osoasă a mănunchiului vasulo-nervos palatin mare. Uneori pe linia mediană poate fi observat *„torusul palatin"*, formațiune osoasă alungită, de dimensiuni variabile. Mucoasa palatinală este strâns aderentă de os datorită continuității corionului direct cu periostul. În corion există numeroase glande salivare mici ale căror orificii de deschidere pot fi uneori observate cu ochiul liber.

Palatul moale

Continuă posterior palatul dur formând un unghi șters cu acesta din urmă. Mucoasa este de culoare roz mai închis. în submucoasă există numeroase glande salivare mici. Pe linia mediană, la limita palatului dur, se observă două mici fosete numite *„foveole palatine"*. Lateral, spre limita procesului alveolar și distal de el, se pot observa uneori o proeminență simetrică, ridicată de *hamulus-ul* pterigoidian.

Din punct de vedere *structural* mucoasa bucală poate fi sau nu keratinizată. Mucoasa keratinizată poate fi observată la nivelul *gingiei fixe, palatului dur și liniei albe jugale.*

Schroeder 1981 clasifică mucoasa bucală în funcție de prezența keratinei astfel:

tip I - *mucoasă de acoperire (lining mucosa)* – formată din epiteliu palatului moale, fața ventrală a limbii, planșeul bucal, buze, obraji. Acest tip de mucoasă prezintă un epiteliu nekeratinizat.

tip II - *mucoasă masticatorie* la nivelul palatului dur și gingiilor. Poate prezenta ortokeratoză (palat) și parakeratoză (gingii);

tip III - mucoasă specializată la nivelul feței dorsale a limbii. Regiunea sa anterioară poate prezenta un epiteliu cu ortokeratoză.

Epiteliul cavității bucale mai poate fi împărțit după (Sawaf 1991) în:

– *epitelii de suprafață* (de acoperire): tapetează cavitatea bucală și protejează structurile subiacente. Este întotdeauna stratificat.

– *epitelii profunde* sunt de două feluri:

- epiteliu glandular
- epiteliu odontogen.

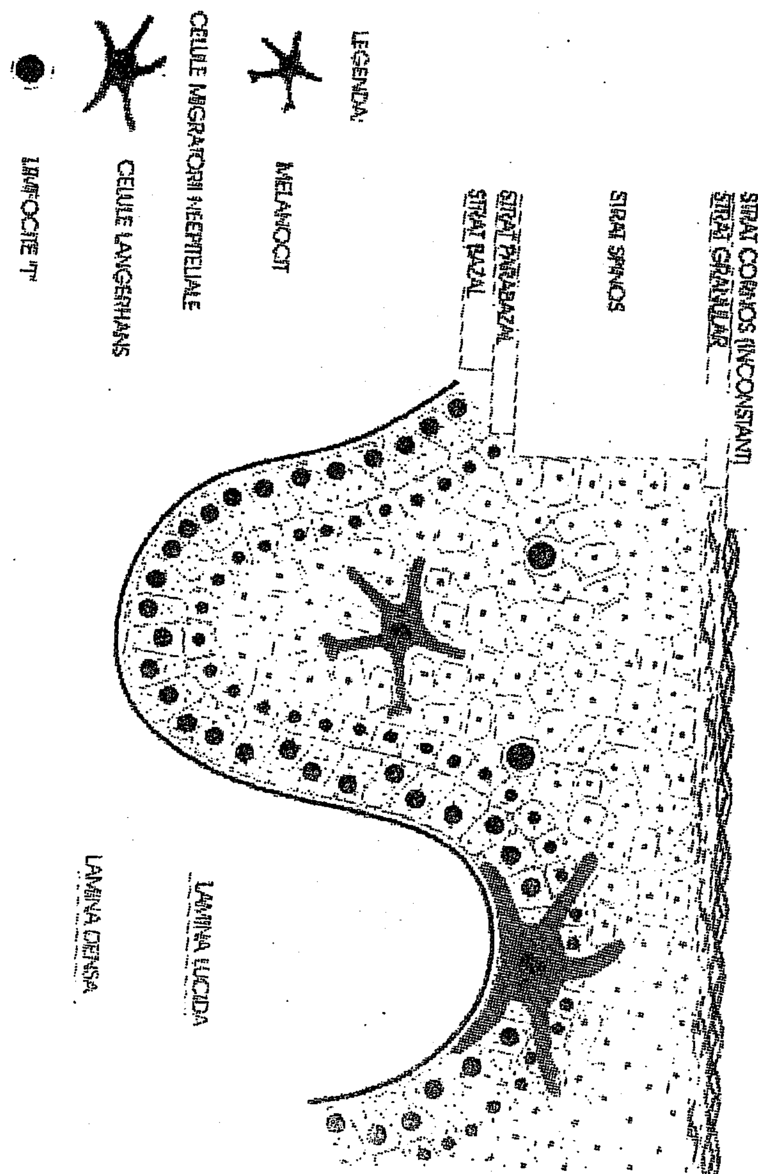


Fig. 2 Structura histologică a mucoasei bucale

MUCOASA BUCALĂ – STRUCTURA HISTOLOGICĂ

Are o structură asemănătoare cu pielea cu deosebirea că nu prezintă anexele acesteia (gl. sudoripare, sebacee, foliculi piloși).

Este formată dintr-un *epiteliu stratificat pavimentos și un corion* (sau *lamina propria*) de natură conjunctivă. Deși există mici deosebiri de la o zonă la alta, structura sa este, în mare, aceeași.

Epiteliul

Are cam aceeași grosime cu pielea, dar spre deosebire de aceasta prezintă o rețea papilară mai adâncită, mai accentuată.

Epiteliul prezintă 3 straturi (Fig. 2):

• **Stratul bazal sau germinativ** este cel mai profund, imediat vecin țesutului conjunctiv și este format din 1-2 rânduri de celule bazale. Aceste celule sunt de formă cuboidală sau alungită, prezintă nuclei voluminoși ce se colorează intens, situați spre polul bazal al celulelor.

Stratul bazal se află dispus pe o *membrană bazală* care îl separă de țesutul conjunctiv din corion.

În stratul bazal se pot observa destul de des mitoze celulare.

• **Stratul spinos** se află situat deasupra stratului bazal și este compus din 7-8 rânduri de celule mai alungite; nucleii lor se colorează mai puțin intens, motiv pentru care acest strat este bine delimitat de stratul bazal.

Celulele spinoase au un contur bine definit cu spații intercelulare vizibile. Celulele par unite prin fine filamente citoplasmatice, numite punți intercelulare. Aceste fibrile, punți intercelulare cu aspect de „spini" au dat denumirea de strat spinos.

Pe măsura apropierii de suprafață, celulele spinoase devin mai plate, mai turtite.

În stratul spinos, în general, nu se mai observă celule în mitoză.

• **Stratul granular** este situat deasupra stratului spinos. Este compus din câteva rânduri de celule turtite, conținând în citoplasmă granule colorate intens. Aceste granule conțin *kerato-hialina*. Acest strat nu este totdeauna prezent. El apare, în general, atunci când există și stratul cornos.

• **Stratul cornos sau keratinizat** nu este totdeauna prezent la nivelul mucoasei. Are un aspect nestructurat, compus din straturi suprapuse de keratina ce mai prezintă pe alocuri urme de nuclei picnotici, degenerați.

Grosimea stratului cornos este foarte variabilă în funcție de zonele cavității bucale. El este aproape absent la nivelul epiteliului planșeului bucal, a feței ventrale a limbii și a vălului moale, zone puțin solicitate mecanic, la acest nivel stratul granular este slab reprezentat sau absent. În schimb, stratul cornos este bine reprezentat la nivelul *palatului dur și gingiei fixe*, zone mai intens solicitate mecanic. În aceste din urmă zone și stratul granular este mai bine reprezentat.

• **Joncțiunea epitelio-conjunctivă** sau linia de demarcație între epiteliu și corion nu este lineară și prezintă un aspect vălurit, ondulat; se mai numește *rețea papilară.*

Se compune din prelungiri ale epiteliului (*prelungiri interpapilare*) alternând cu *papile ale corionului.* Rețeaua papilară a epiteliului este mai accentuată decât cea a pielii.

Epiteliul este separat de corion printr-o *membrană bazală,* care este o condensare, o densificare a substanței fundamentale a conjunctivului subiacent. Ea are o grosime de cca. 600 Å și nu este vizibilă la colorațiile uzuale din microscopia optică.

Electronomicroscopic se compune din 2 straturi:

- *lamina densa* situată spre conjunctiv, prezentând o structură fibrilară,
- *lamina lucida* situată spre celulele bazale.

Lamina densa este formată din fibrile de reticulină și colagen ce se continuă cu cele din corion sau sunt ancorate de acestea.

Lamina lucida prezintă o structură anhistă . Pe ea se fixează celulele bazale prin *hemidesmozomi.* (HD.)

Celulele migratorii din epiteliu: sunt celule imunocompetente, cu funcție de „supraveghere“ imunitară ce nu aparțin epiteliului.

- limfocite T
- macrofage
- celule Langerhans.

Corionul (sau submucoasa)

Este compus din țesut conjunctiv și are rolul de a fixa epiteliul de structurile profunde osoase sau musculare.

Din punct de vedere topografic se împarte în:

- *corionul superficial sau papilar* imediat sub epiteliu, în zona rețelei papilare
- *corionul profund,* situat sub acesta spre structurile subiacente.

Grosimea corionului variază în funcție de zonele studiate: uneori este foarte îngust continuându-se practic cu periostul (gingie fixă, palat dur), alteori este gros, bine reprezentat, ca în cazul mucoasei labiale și jugale.

Structura corionului este aceeași cu a unui țesut conjunctiv: fibre și celule

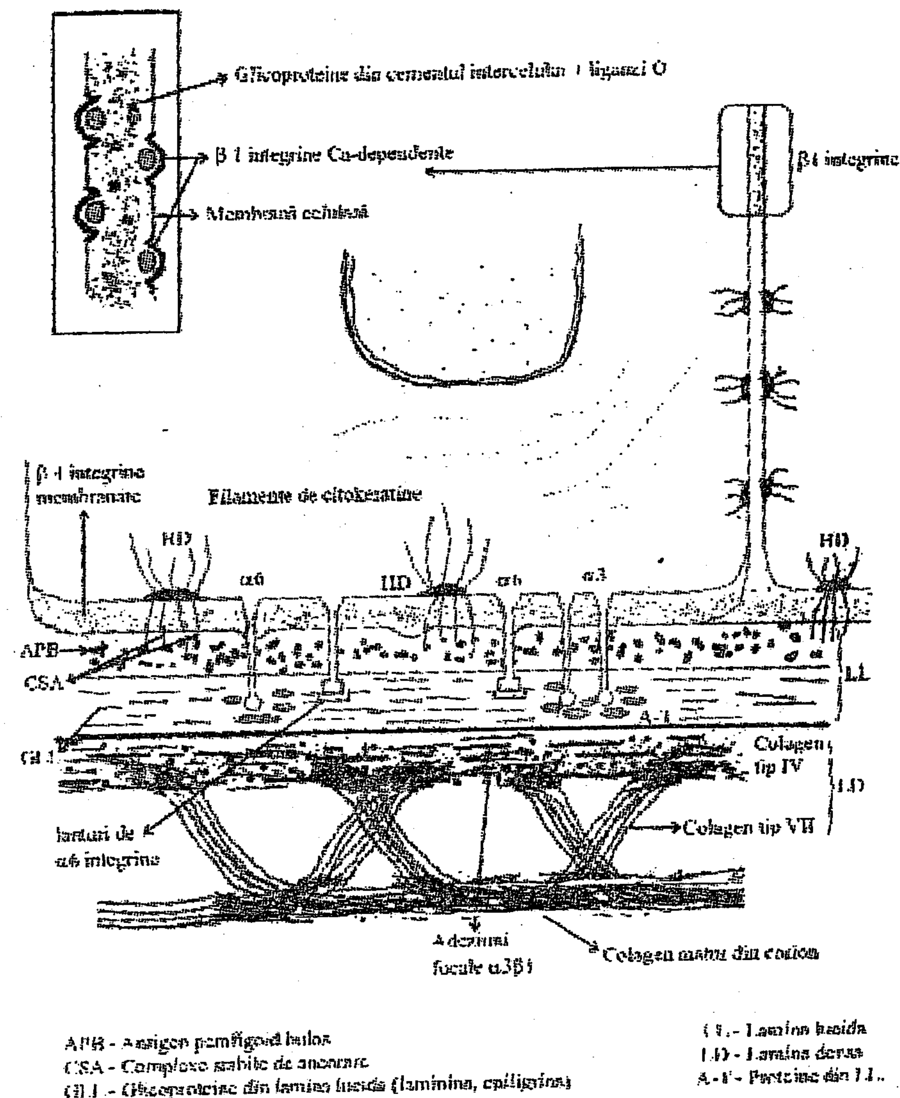


Fig. 3 Modalități de adeziune intercelulară și comlexul bazal

dispuse într-o substanță fundamentală, vase și nervi.

Fibrele sunt reprezentate de fascicule dense de colagen și reticulina.

Celulele sunt reprezentate în principal de *fibroblaști* celule mari, de formă alungită, fuziforme. Mai pot fi întâlnite *macrofage, limfocite T și B, melanocite și celule dendritice.*

Vasele sunt bine reprezentate. În corionul superficial fiecare papilă prezintă un ax *conjunctivo-vascular* format dintr-o arteriolă rețea capilară, o venulă, vase limfatice și fibre nervoase. Vascularizația papilelor este de tip terminal.

Corionul profund prezintă o rețea vasculară bine reprezentată din care pleacă și la care se termină rețeaua papilară.Pereții vasculari prezintă *celule endoteliale* alungite, cu nucleu excentric ce bombează în lumen.

În corion mai pot fi observate numeroase glande salivare mici.

Ultrastructura mucoasei bucale

Este foarte asemănătoare cu cea a pielii. Celulele epiteliale sunt unite între ele prin așa numitele „sisteme de adeziune", iar cele bazale aderă la membrana bazală printr-un sistem complex la coeziune numit „complex bazal". Acest sistem complex separă epiteliul de corion, permițând în același timp atât schimburile cu patul vascular, cât și circulația celulelor imuno competente din corion spre epiteliu și înapoi.

I. Adeziunea celulelor epiteliale

Este asigurată pe de o parte de anumite structuri specializate de membrană: **desmozomii,** iar pe de altă parte de către o serie de proteine specifice cu rol în adezivitatea intercelulară (cadherinele: desmogleină, desmocolină, desmoplakinele și plakoglobină), moleculele de adeziune.

Desmozomii constituie joncțiuni cu funcție de adeziune celulară ce unesc keratinocitele. Placa electronodensă vizibilă electronomicroscopic conține *desmoplakina I și II și plakoglobulina,*ea fiind strâns conectată cu filamentele de citokeratină care constituie scheletul celular.

Spațiul intercelular (Fig. 3) conține glicoproteine (așa-zisul ciment intercelular) care servesc drept liganzi unor molecule de adeziune din superfamilia integrinelor, răspândite pe suprafața membranei celulare și care contribuie la rândul lor la adeziunea intercelulară.

Exprimarea pe membrană a acestor molecule de adeziune este reglată de nivelul Ca_2 + citoplasmatic.Dintre moleculele de adeziune cu rol important în ade-ziunea intercelulară se pot enumera integrinele $\alpha_2\beta_1$ și $\alpha_3\beta_1$

Integrinele β_1, P-cadherinele, vinculina și desmoplakina, interconectează E-cadherina, o proteină calciu-dependentă, contribuind astfel la adeziunea dintre keratinocite. Cadherinele desmozomale în conexiune cu unele integrine se

adaugă legăturilor menționate mai sus.

Adeziunea celulelor bazale la țesutul conjunctiv subjacent este asigurată de către o structură proteică complexă, stratificată, conținând multiple molecule de adeziune, numită zona membranei bazale sau complexul bazal (M.B.Z.).

II. Complexul bazal (Fig. 3)

Membrana bazală este formată dintr-un strat superficial electrono-transparent numit *lamina lucida* (L.L.) și un strat profund mai opac, cu structura fibrilară, denumit *lamina densa* (L.D.).

A. Lamina lucida

Este un strat de natură proteică ce conține o serie de glicoproteine cu rol fundamental în fixarea celulelor bazale.Dintre acestea, *laminina* și *epiligrina* constituie liganzi extracelulari pentru integrinele $\alpha_3\beta_1$ și $\alpha_6\beta_4$ situate pe membrana celulelor bazale.

Antigenul pemfigoidului bulos, o proteină analoagă cu desmoplakina I, joacă un rol important în sistemul joncțional celulă bazală - membrană bazală.

Complexul joncțional al hemidesmozomilor de la nivelul polului inferior al membranei celulelor bazale este structura fizică primară de adeziune a acestor celule la complexul bazal (B.M.Z). Deși morfologic ei sunt asemănători desmozomilor din structurile de adeziune intercelulară, ei se deosebesc biochimic de aceștia din urmă. Hemidesmozomii par a fi alcătuiți din două complexe de adeziune.

1. Complexele stabile de ancorare sunt cele mai importante componente ale acestui sistem. Ele constau din filamente de citokine intercitoplasmatice legate de antigenul pemfigoidului, conectat la rândul său de β_4 integrinele de membrana.

Lanțurile de integrine α_6 sunt alte componente transmembranare care se leagă de laminina și epiligrina din lamina lucida (L.L.), liganzii lor din matricea extracelulară.

2. Adeziunile focale sunt asociate complexelor actin - talin care sunt legate de integrinele $\alpha_3\beta_1$. Ele interacționează cu proteinele din matricea extracelulară și se pare că joacă un rol important în facilitarea migrației celulare.

B. Lamina densa

Sub lamina lucida se găsește un al doilea strat al membranei bazale, mai gros și electronodens numit lamina densa. Ea este alcătuită din colagen de tip IV. Fasciculele de colagen de tip VII numite ***fibre de ancorare*** pornesc de la nivelul laminei densa spre colagenul neutru din corion, la care se leagă. Colagenul de tip VII prezintă o structură specială având un domeniu non colagenic globular, care îi permite aderarea la colagenul de tip IV din lamina densa și un domeniu c- terminal colagenic, prin care se fixează la colagenul din corion.

Astfel, stratul bazal este solidarizat la conjunctivul subiacent prin sistemul proteic complex al membranei bazale, alcătuit din straturi suprapuse care aderă unul la celălalt.

III. Celulele bazale, stratul germinativ

Sunt unite între ele prin pliuri ale membranei și desmozomi numeroși. Celulele bazale sunt fixate la membrana bazală prin *hemidesmozomi*.

Desmozomii sunt structuri specializate ale membranei cu rol în adeziunea intercelulară. Pot fi observați pe membranele adiacente a două celule.Sunt compuși dintr-o *zonă centrală sau placă* electronodensă, zonă în dreptul căreia membrana este îngroșată. De la această zonă pornesc spre interiorul celulei fascicule de *tonofilamente* care se ancorează în matricea citoplasmatică.

Celulele bazale se fixează de membrana bazală numai printr-o jumătate de astfel de structură, numită hemidesmozom, a căror structură a fost descrisă mai sus.

Joncțiunile strânse sunt alte structuri cu rol în fixarea intercelulară. Apar ca zone în care membrana a două celule vecine fuzionează, cu obliterarea spațiului intercelular.

Citoplasma celulelor bazale conține organitele celulare uzuale: mitocondrii, lizozomi, aparat Golgi, ribozomi liberi și reticul endoplasmatic rugos.

Nucleul prezintă o membrană, deci un contur puțin plicaturat și câțiva nucleoli.

IV. Celulele stratului spinos

Apar modificate față de celulele bazale. Astfel, în citoplasma se observă *acumulări de glicogen, numărul de tonfilamente crește.*

În mucoasa ***nekeratinizată***, celulele stratului spinos apar mai turtite și conțin numeroase granule de diametre variabile care nu sunt granule tipice de keratohialina, lizozomi și alte particule limitate de o membrană, numite *keratinozomi* (corpi Odland).

Celulele de suprafață prezintă semne de degenerare: vacuolizări, dispariția organitelor și își pierd glicogenul perinuclear.

Mucoasa keratinizată prezintă unele particularități. Stratul bazal prezintă desmozomi mai numeroși și un număr mai mare de organite celulare. Membrana bazală este mai groasă, prezentând uneori chiar mai multe straturi. În *celulele stratului spinos* conținutul de ribozomi și tonofilamente este mai mare. Microgranulele sunt mai numeroase, mai dense și au aspect striat, iar joncțiunile intercelulare sunt mai strânse.

Stratul granular apare bine definit, conține fascicule dense de tonofilamente și câteva organite celulare.

V. Stratul cornos

Este comparabil cu cel al pielii dar compus din mai puține straturi 5-10 față de 15 sau mai multe ale pielii). Constă din straturi aplatizate de *proteine fibroase* (keratina); joncțiuni desmozomale nu mai există. Organitele celulare dispar, membranele fostelor celule sunt foarte îngroșate. Uneori mai pot fi observați rari nuclei.Granule neregulate de *keratohialina* pot fi observate în celulele aplatizate de sub stratul cornos.

Pierderea structurii celulare normale și prezența granulelor mari de keratohialina sunt caracteristice pentru *stratul granular* chiar dacă acesta nu este observat constant în microscopia optică.

În afară de structurile menționate mai sus, în epiteliul bucal mai pot fi observate:

a) *Melanocite* – celule pigmentare cu aspect dendritic, ramificat, asemănătoare cu celulele din piele. Se situează la nivelul stratului bazal.

b) *Celule Langerhans* - sunt celule imunocompetente care nu aparțin epiteliului, aflându-se aici doar în trecere.

Prezintă un aspect dendritic, ramificat, o citoplasmă clara, fără melanozomi în care se găsesc unele organite caracteristice în formă de rachetă sau de bastonaș cu structură bilaminară, numite granulele lui Birbeck. Prezintă un nucleu adânc lobulat, cerebriform și nu prezintă desmozomi, fapt ce dovedește mobilitatea acestor celule.

MECANISME DE APĂRARE ANTIINFECŢIOASĂ LA NIVELUL CAVITĂŢII BUCALE

Cavitatea bucală este colonizată de către o mare varietate de germeni, cei mai mulţi sunt comensuali, dar pot deveni patogeni atunci când reactivitatea organismului scade.

Mai mult, o dată cu alimentele, în cavitatea bucală pot pătrunde microorganisme străine de flora bucală obişnuită, dintre care unele prezintă o virulenţă deosebită (exemplu - streptococul beta-hemolitic).

Faţă de aceste agresiuni, cavitatea bucală are mai multe bariere de apărare (Fig. 4):

- saliva;
- integritatea mucoasei bucale;
- ţesuturile limfoide bucale;
- mecanismele imunitare de apărare din mucoasa (sistemul imun al mucoasei).

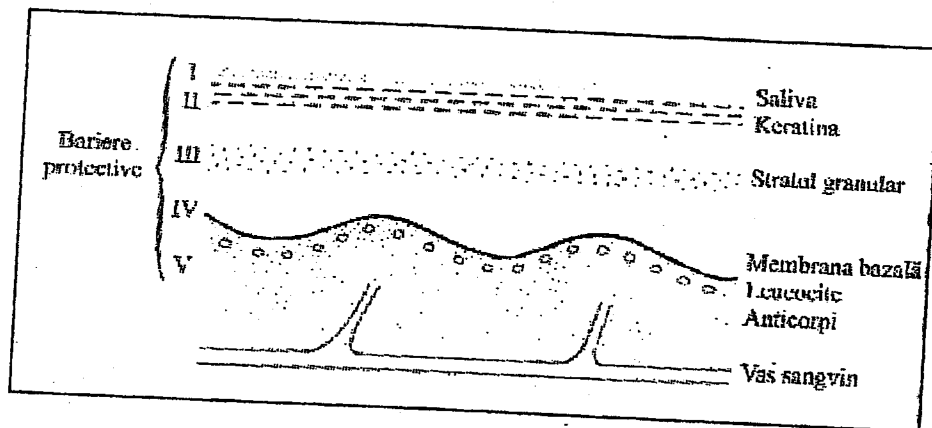


Fig. 4 Barierele de protecţie ale mucoasei bucale

Saliva

Curăţirea mecanică a cavităţii bucale (CB) prin acţiunea muşchilor limbii şi obrazului în timpul masticaţiei şi deglutiţiei ocupă un rol important în menţinerea igienei cavităţii bucale şi dinţilor. Această acţiune este facilitată de

către salivă. Sunt astfel înlăturate, prin înghiţire, resturile alimentare, bacteriile, celulele descuamate.

În gură există un ***flux salivar*** continuu, care fără o stimulare suplimentară este de cca. ***20 ml/oră.*** El creşte considerabil în prezenţa alimentelor şi masticaţiei. Fluxul salivar scade considerabil în deshidratări, stări febrile sau în urma unor tratamente medicamentoase. Cantitatea secretată zilnic este de cca. 500 ml.

Rolul de apărare al salivei se mai exercită şi prin substanţele active pe care le conţine. În saliva există mai mulţi factori activi, enzime sau alte substanţe cu rol de inhibare sau distrugere a microorganismelor:

1. Lyzozimul sau muramidaza este o enzimă cu acţiune bactericidă prin acţiunea de desfacere a acidului N-acetil muranic din capsula bacteriană. Este de natură proteică şi se mai găseşte în lacrimi sau la nivelul leucocitelor. Rolul său nu este perfect cunoscut. Intervine în controlul multiplicării microorganismelor comensuale ale cavităţii bucale împreună cu Ig A.

2. Peroxidaza este o enzimă cu rol în inhibarea enzimelor glicolititce la anumite tulpini de streptococ sau Lactobacilus Acidophilus.

3. Lactoferina este o proteină ce se găseşte în salivă şi lapte. Are un efect bacteriostatic asupra unui spectru larg de germeni, prin scăderea fierului liber din mediu, necesar dezvoltării acestora.

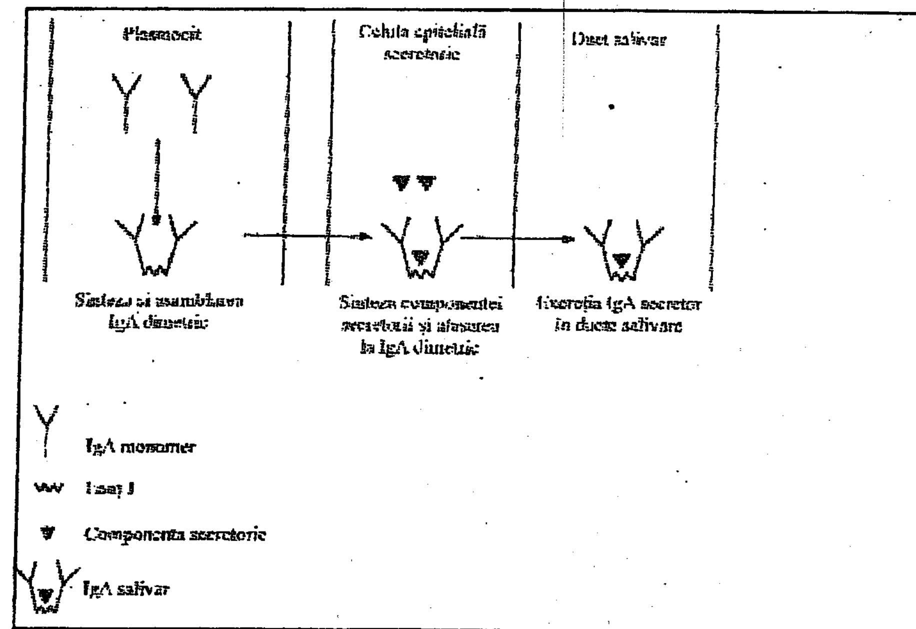


Fig. 5 Sinteza, asamblarea şi secreţia IgA salivar

4. Complementul, în special C3 a fost detectat în salivă. Cel mai probabil, el provine din exudatul din fundul de sac gingival. Rolul său nu este perfect elucidat, întrucât Ig A-ul salivar nu este capabil să fixeze și să activeze complementul.

5. Leucocitele se găsesc în număr foarte mare în salivă. Au originea în sânge și migrează în cavitatea bucală pe la nivelul fundului de sac gingival. 98-99% din ele sunt PMN și doar 1% limfocite. Nu se cunoaște exact rolul lor, întrucât saliva este un mediu hipotón care le influențează activitatea.

Ig A-ul salivar este imunoglobulina prezentă în cea mai mare cantitate în salivă. Ig G și Ig M se află în concentrație mult mai mică, aproape nesemnificativă. Ea este sintetizată la nivelul celulelor glandelor salivare și nu „filtrată" din sânge la nivelul acestora.

Ig A-ul secretor se compune din mai multe subunități (fig. 5):

- moleculele de Ig A (GM 160000); două molecule se cuplează între ele printr-un polipeptid cu GM 15000 daltoni numit ***lanț J***.
- componenta secretoric (SC) e un polipeptid de cca. 80000 daltoni GM, care se leagă de dimerii de Ig A prin punți disulfidice.

Atât moleculele de Ig A cât și lanțul J sunt sintetizate la nivelul plasmocitelor din infiltratul fiziologic observat în glandele salivare.Dimerii Ig A iau naștere tot la nivelul acestor celule prin fixarea lanțului J la gruparea Fc a lanțurilor de Ig A.

Este interesant de constatat că cele mai multe plasmocite din glandele salivare sintetizează dimeri Ig A și nu lanțuri simple.

Componenta secretorie este sintetizată la nivelul celulelor epiteliale secretorii ale acinilor salivari, nivel unde are loc și fixarea sa pe dimerii Ig A lanț J.Ansamblul astfel format este apoi transportat în lumenul glandular și apoi eliminat în CB.

Originea limfocitelor B secretoare de Ig A ar fi în țesutul limfoid intestinal (plăcile Peyer, GALT) de unde migrează spre glandele salivare și alte glande secretorii (lacrimare, mamare) pe cale hematică. Aici, odată cantonate se transformă în plasmocite secretoare de Ig A (Fig. 6).

Activarea celulelor B se face de către diferite antigene din tractul digestiv, pinocitate de celulele epiteliale și ajunse, apoi, la nivelul structurilor limfoide intenstinale (GALT). Limfocitele activate trec din ganglionii mezenterici în canalul toracic, apoi în circulația sangvină și, de acolo, în glandele mai sus menționate.

Ig A secretor ajuns din glandele salivare pe suprafața mucoasei aderă la celulele epiteliale, posibil printr-un receptor specific pentru gruparea FC. Ig A este mult mai rezistent la degradarea proteolitică de către hidrolazele bacteriene decât alte imunoglobuline. El este astfel un mijloc ideal de protecție a

mucoaselor împotriva colonizării microbiene (***numit și vopsea antigenică***).

Prin mucoasele protejate astfel, absorbția antigenelor microbiene sau alimentare se face mult mai greu, evitându-se astfel suprasolicitarea sistemului imun sau apariția unor eventuale reacții alergice. Ig A împiedică, de asemenea, aderența germenilor la mucoasă (prin combinarea cu aceștia). Ig A secretor are, de asemenea, rolul de a neutraliza particulele virale.

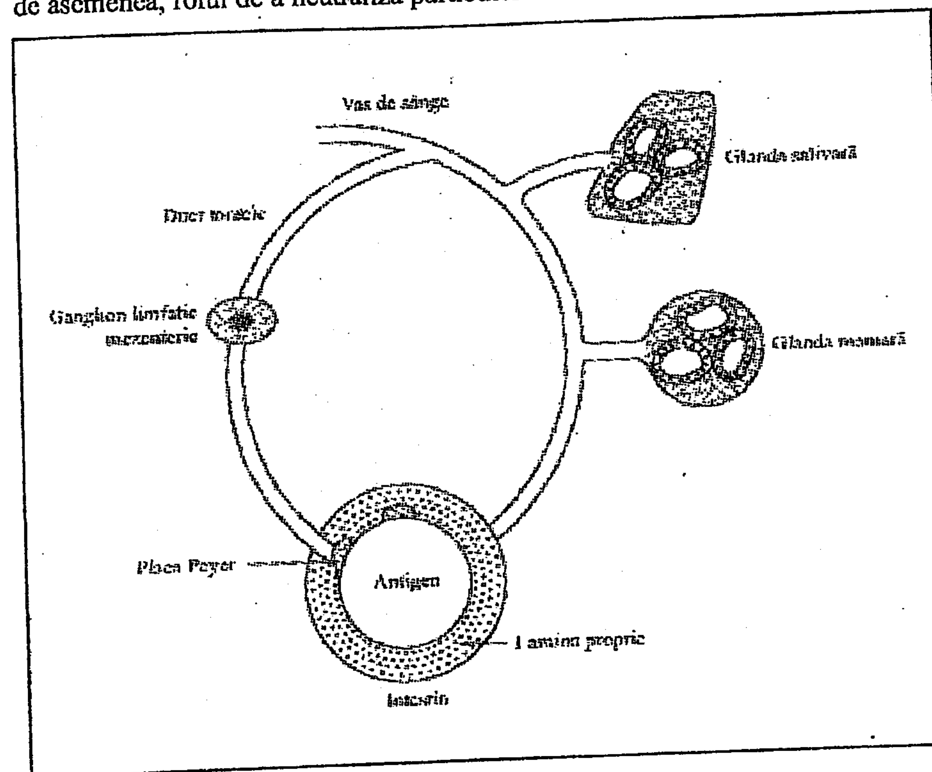


Fig. 6 Stimularea antigenică în țesutul limfoid asociat intestinului (GALT), circulația și efectul homing asupra plasmocitelor secretoare de IgA

Mucoasa bucală

Mucoasa bucală indemnă constituie o barieră eficientă contra pătrunderii microorganismelor în profunzimea țesuturilor sau în circulație. Prezența keratinei ar putea fi o explicație a acestei observații.

În stratul spinos și granular granulele citoplasmatice observate electrono-microscopic (keratinozomii) își varsă conținutul în spațiile intercelulare, formând astfel o barieră ce împiedică pătrunderea diferitelor substanțe sau

corpusculi prin epiteliu.

Membrana bazală este ea însăși o bariera împotriva pătrunderii microorganismelor prin epiteliu.

Corionul prin celulele imunocompetente are rol în supravegherea imunitară a epiteliului. El joacă un rol foarte important în această apărare.

Apărarea imunitară a mucoasei se face atât prin celulele T cât și prin celulele B - imunitatea celulară și, respectiv cea serică,concurând sinergic pentru realizarea acesteia.

Țesuturile limfoide ale cavității bucale

Se pot împărți în:

- limfonodulii regionali;
- țesuturile limfoide ale cavității bucale.

Limfonodulii regionali

O rețea fină de ***capilare limfatice*** ia naștere în corionul mucoasei bucale (limba, planșeu, palat, obraji, buze, gingii, parodonțiu, dinți). Prin confluarea acestor capilare iau ***naștere vase limfatice mai mari*** care se unesc cu altele similare ce provin din structurile profunde (mușchi, oase) ale cavității bucale.

Trunchiurile limfatice astfel formate drenează apoi în limfonodulii regionali: submentonieri, submandibulari, cervicali profunzi superiori, retrofaringieni. Germenii microbieni pătrunși accidental în țesuturi (plăgi, necroze tisulare, etc) și ajunși în vasele limfatice sunt repede preluați de către fagocite. Antigenele astfel captate sunt transportate apoi în limfonodulii sateliți unde declanșează un răspuns imun specific (mediat celular sau umoral prin anticorpi).

Țesuturile limfoide ale cavității bucale nu sunt atât de bine definite ca cele similare ale intestinelor sau bronhiilor. Se pot descrie totuși 6 tipuri de aglomerări limfoide specifice pentru cavității bucale.

1. Amigdalele palatine sunt două mase de țesut limfoid situate în fosele tonsilare (dreapta și stânga) dispuse între cavitatea bucală și faringe.Mucoasa acoperitoare formează în grosimea țesutului limfoid o serie de fisuri, fosete numite cripte, în număr de 10-20. Sub epiteliu se pot observa noduli limfatici cu sau fără un centru germinativ; ei sunt înconjurați de celule limfatice și prezintă un capușon specific format din limfocite și plasmocite (Fig. 7).

Prezintă numai vase limfatice eferente, ***nu și aferente***.

Epiteliul criptelor este specializat, prezentând o permeabilitate crescută pentru diferite substanțe străine. Astfel, antigenele ce pătrund în criptă trec ușor prin epiteliul acestora și sunt apoi găsite la nivelul macrofagelor din centrul germinativ și țesutul perifolicular.

Ca și ganglionii limfatici, foliculii limfoizi conțin celule B, în timp ce zona

perifoliculară conține predominant limfocite T. Celulele B proliferează în centrele germinative și migrează apoi în capușonul foliculului fie că limfocite B fie că plasmocite ce sintetizează imunoglobuline. Astfel, studiile de imunofluorescență au pus în evidență un număr mult mai mare de celule Ig G pozitive decât cele Ig A, Ig M, Ig D sau Ig E pozitive.

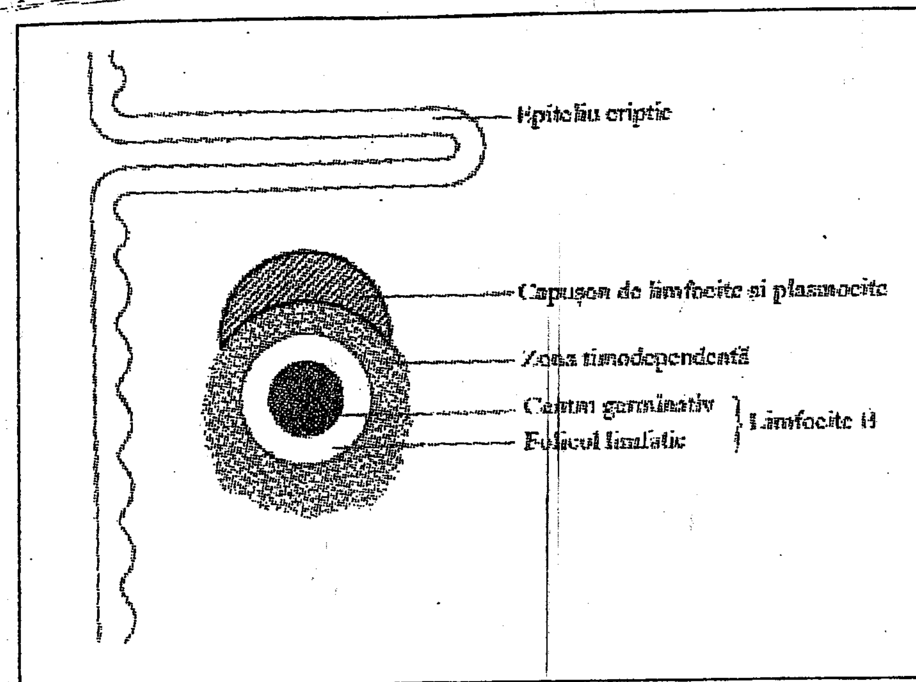


Fig. 7 Organizarea amigdalei palatine

Celulele tonsilare răspund „în vitro" la antigenele și mitogenele specifice atât limfocitelor T cât și B. Acestea pot fi atât răspunsuri imune primare cât și secundare.

Acest fapt dovedește că amigdalele au *o organizare foarte asemănătoare cu limfonodulii rezentând deci o arie T-dependentă și una B-dependentă*; de asemenea conțin atât celule activate cât și neactivate, dintre care cele mai multe sunt producătoare de Ig G.

Amigdalele se aseamănă și cu plăcile Peyer (GALT) din intestin prin faptul că țesutul limfoid se află imediat subepitelial și că secretă pe lângă Ig G aflat pe primul loc și o cantitate mare de celule producătoare de Ig A.

Totuși cea mai mare parte din aceste celule produc monomeri Ig A fără lanț J, iar

componenta secretorie a acestei imunoglobuline nu poate fi pusă în evidență în amigdale.

Astfel *circuitul imunitar* amigdalian ar fi următorul: antigenul pătrunde prin epiteliu, în special prin cel criptic (fapt ce face ca numai antigenele locale să pătrundă în *acest organ*). Anticorpii și celulele sensibilizate ies prin epiteliul amigdalian având astfel o funcție de apărare locală imediată, protejând intrarea atât în căile digestive cât și în cele respiratorii superioare.

Prin actul deglutiției atât anticorpii cât și celulele imunitare sunt răspândite atât în gură cât și în faringe.

*2. **Amigdalele linguale*** se prezintă sub forma unor mici proeminențe nodulare pe suprafața limbii, situate înapoi sau lateral de V-ul lingual, cu dimensiuni de cca. 3-5 mm diametru.Epiteliul coboară în masa limfoidă producând cripte în „fund de sac".

Ductele unor glande salivare mici se deschid în aceste cripte. Saliva spală astfel criptele, antrenează cu ea atât anticorpi secretați și celule imuno-competente cât și resturile acumulate aici, protejând astfel de infecție aceste spații.

Ca și în cazul amigdalelor palatine se pot observa noduli limfatici cu centrii germinativi și arii perifoliculare formate din infiltrate celulare difuze. Se pare că funcțional sunt similare amigdalelor palatine.

*3. **Amigdala faringiană*** este o simplă masă de țesut limfoid situată submucoasa nazo-faringelui și fiind astfel în afara cavității bucale. Ea completează *„inelul limfatic al lui Waldeyer"* împreună cu câțiva foliculi peritubari.

*4. **Aglomerările (masele) limfatice, submucoase*** au fost observate sub forma unor mase de țesut limfatic în submucoasa palatului moale, planșeului bucal, feței ventrale a limbii și uneori a obrazului și buzelor. Se prezintă ca mase unice, mici de țesut limfatic, cu o criptă centrală căptușită cu epiteliu pavimentos stratificat. Histologic, aceste mase sunt similare cu țesutul tonsilar.

Deseori, în submucoasă (corion), poate fi observat un strat difuz de limfocite ; este posibil ca atunci când sunt activate, aceste celule să prolifereze generând mici mase limfoide.

5. Țesutul limfoid al glandelor salivare atât în glandele salivare mici, cât și în cele accesorii pot fi observate mase de celule limfatice (limfocite, plasmocite).

Apar sub forma unor mici aglomerări localizate, vecine ductelor salivare sau răspândite printre acinii glandulari.

Cele mai multe celule produc Ig A, mai puțin Ig M sau Ig G. Astfel pare probabil ca cea mai mare parte din Ig A-ul salivar este secretat la acest nivel de către plasmocitele observate în aceste aglomerări. Acest Ig A este dimeric spre

deosebire de cel seric care este monomeric.

6. Țesutul limfoid gingival se prezintă sub forma unui infiltrat subepitelial relativ puțin dens în stare normală. Este compus din limfocite, plasmocite și macrofage. Structura acestui infiltrat se schimbă în mod dramatic odată cu apariția și acumularea plăcii bacteriene. Astfel, dacă în sângele circulant raportul celule T/celule B este 4/1, în fluidul din fundul de sac gingival el devine 1/3. Concomitent apar aglomerări de plasmocite vecine fundului de sac gingival și perivascular. Treptat, corionul din întreaga gingie apare infiltrat cu astfel de celule.

Proliferarea acestor celule are loc fie în ganglionii regionali, ca urmare a unui răspuns imun secundar, apoi sunt dirijate la nivelul gingiei, fie limfocitele locale sunt stimulate și proliferează „pe loc" sub acțiunea antigenelor bacteriene din placa bacteriană.

NOȚIUNI DE IMUNOLOGIE CUTANEO MUCOASĂ

Ca și pielea, mucoasa bucală constituie o barieră împotriva agresiunilor externe (biologice, fizice, chimice) legate de *aparatul de import al materiei.*

Paralel cu protecția mecanică propriu-zisă, aceste două structuri sunt dublate de un *sistem imunologic propriu* foarte complex, strâns corelat cu cel al întregului organism.

Mai mult decât atât, keratocitele din piele, prin citokinele eliberate sub acțiunea unor factori de mediu (radiații, căldură, factori biologici) pot influența hematopoieza, funcția hepatică, melanogeneza și apărarea antitumorală.

Prin aprofundarea cunoașterii funcției imunitare a pielii s-a instalat și mai bine conceptul de *compartimentare a sistemului imun.* În prezent este acceptată ideea că fiecare organ, prin sistemul său imun, contribuie pe diferite căi la competența imunologică a organismului. Astfel, pe lângă organe imunitare „tradiționale" ca timusul, splina, ganglioni limfatici, au mai fost recunoscute ca având un important rol imunitar pielea, mucoasa intestinală și pulmonară, ochiul și SNC.

Fără a avea complexitatea de funcții ale pielii, *mucoasa bucală* prezintă funcțiile sale proprii, fiind dublate însă de același sistem imunitar strâns legat de numeroasele organe imunitare „clasice" ale capului și gâtului: ganglioni limfatici, amigdale palatine, faringiene, linguale și *foliculii (agregările) limfatici* din submucoasa cavității bucale (din palatul moale, planșeu bucal, limbă, obraz, buze).

Astfel, la nivelul pielii și mucoaselor pot fi găsite două categorii de factori (componente) implicați în *homeostazia imunologică.*

1. Componentele celulare (celule imunocompetente):
- celule Langerhans;
- celule T epiteliotrope;
- celulele B, plasmocite;
- macrofage;
- granulocitele, din corion;
- melanocitele;
- mastocitele;
- keratinocitele;
- celulele endoteliale.

2. Componentele umorale:
- complementul;
- imunoglobulinele;

- citokinele;
- peptidele antimicrobiene;
- fibrinolizinele;
- neuropeptidele.

Un loc aparte în desfășuarea proceselor imunitare îl ocupă moleculele de adeziune și citokinele.

Moleculele de adeziune

Prezentare generală

Moleculele de adeziune sunt glicoproteine de membrană care asigură adeziunea celulelor la celule sau la structurile extracelulare vecine.

Mai poartă numele de „receptori", iar substanțele de care se leagă se numesc „liganzi".

Sunt prezente în număr mare atât pe celulele imunocompetente, cât și pe alte celule cu care acestea vin în contact (ex. celule endoteliale, keratinocite, fibroblaști, etc).

Apariția lor pe membrană este indusă de anumiți mediatori chimici ai imunității, cum sunt citokinele.

Rolul, lor este fundamental în toate procesele imune, unde contactul între celule este o cerință obligatorie pentru funcționarea acestora (ex: un limfocit T helper trebuie să aibă un contact fizic cu celulele prezentatoare de antigen pentru a deveni activat).

Extravazarea limfocitelor circulante în limfonoduli sau a granulocitelor în leziunile inflamatorii presupun o adeziune specifică a acestor celule la endoteliul vascular. Cea mai mare rată de extravazare are loc în limfonoduli, care prezintă structuri vasculare specializate, cu un *endoteliu specializat* cu celule „endoteliale înalte". Acestea sunt celule cu o morfologie particulară – un aspect cuboidal tipic ne mai întâlnit la alte endotelii vasculare. Aceste celule, atât prin morfologia lor specifică cât și prin moleculele de adeziune prezente, favorizează extravazarea celulelor imunocompetente.

Moleculele de adeziune, aflate atât pe membrana celulelor endoteliale cât și pe membrana celulelor ce părăsesc vasele, funcționează ca un mecanism „cheie-broască" care le permite extravazarea.

Direcționarea celulelor imune către anumite organe sau țesuturi nu este un proces întâmplător. Ea se face datorită unor receptori de membrană, specifici pentru țesuturile sau organele respective, numiți *Homing receptors* (receptori de repartizare, de repatriere). Rolul lor este de a dirija preferențial celulele imune către aceste organe și, de a le favoriza extravazarea spre țesuturi.

Exemplu. extravazarea preferențială a limfocitelor T în limfonodulii periferici

sau piele și a limfocitelor B în mucoasa sau plăcile limfoide din intestin.

Diverse tipuri de molecule de adeziune au fost descrise pe limfocitele circulante, monocite/macrofage și celule endoteliale. Pe celulele endoteliale, moleculele de adeziune sunt puțin dense în condiții normale. Numărul și expresia lor crește însă considerabil în condiții de inflamație, permițând extravazarea celulelor inflamatorii.

Apariția moleculelor de adeziune este puternic indusă de câteva citokine:

- IL-1
- TNF
- IFN - γ

Clasificare:

A. Super-familia INTEGRINELOR

Sunt constituite din două subunități numite α și β, iar sinteza lor este stimulata de către o citokină ubiquitară TGF-β (Transforming Growth Factor).

După natura subunității β, se împart în:

1. Integrinele Beta 1 (sau antigene VLA-1 și 2).

Se cunosc șase: VLA 1, 2, 3, 4, 5 și 6 – toate sunt ubiquitare în afară de VLA-4 care apare doar pe celulele hematopoietice.

- au liganzi extracelulari sau plasmatici în afară de VLA - 4 care are un liguand celular VACAM 1);
- asigură ancorarea celulei, induc migrarea și diferențierea lor;
- asigură ancorarea keratinocitelor de membrana bazală.

2. Integrinele Beta 2

Situate pe leucocite, intervin în activitatea antibacteriană și cicatrizarea plăgilor. Acestea sunt:

- *LFA-1* (Lymphocyte Function Associated Antigen)

Permite adeziunea intercelulară prin unirea cu doi liganzi celulari ICAM-1 și ICAM-2. Legătura cu ICAM-1 permite astfel o serie de reacții imune și inflamatorii în care sunt necesare contacte între celulele imunocompetente.

Exemplu - prin aceste molecule de adeziune se face activarea celulelor T după contactul cu alte celule imunocompetente.

- *MAC-1* - se găsește pe macrofage și granulocite. Are ca liganzi fracțiunea C_{3bI} a complexului și ICAM-1. Astfel, macrofagele și granulocitele pot să se fixeze pe particulele acoperite de C_{3bI}, apoi să le fagociteze. Prin complementaritatea cu ICAM-1 pot să se atașeze la celulele endoteliale în anumite condiții.

- *P150,95* - are ligand C_{3bI} participând astfel la aderența intercelulară și la fagocitoza particulelor acoperite C_3.

3. Integrinele Beta 3:

- receptorul pentru vibronectina - servește la ancorajul celulei la matricea extracelulară și migrarea celulară.
- glicoproteina GP Hb/III - care are ca liganzi: fibronectina, vibronectina, fibrinogenul și factorul Willebrand.

B. Superfamilia moleculelor de adeziune înrudite cu IMUNOGLOBULINELE

În această familie sunt descrise cinci molecule:

1. ***ICAM-1*** apare pe numeroase celule, apariția ei finnd indusă de diferite citokine. Astfel:

- IL 2 o exprimă pe limfocite
- IL-1, TNFα, IFNγ - pe celule endoteliale;
- IL-1, IFNγ - pe fibroblaste.

Complementaritatea cu LFA-1 permite adeziunea leucocitelor la toate celule menționate mai sus.

2. ICAM-2

3. LFA_2 (CD_2) și LFA_3 (CD_{58}) intervin în prezentarea antigenelor și activarea limfocitelor T. LFA_2 se situează pe limfocitele T, iar LFA_2 pe cea mai mare pare a celulelor. Legătura dintre aceste două molecule permite fixarea celulei prezentatoare de antigen la limfocitele T. Acest tip de contact descris recent este diferit de cel „clasic", în care antigenul se fixează pe receptorul T și pe molecula CD_3 (Fig. 8).

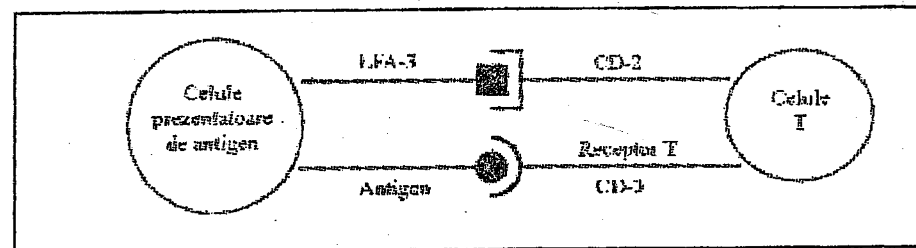


Fig. 8 Rolul moleculelor de adeziune în prezentarea antigenică

4. VACAM-1 (Vascular Cell Adhesion Molecule) apare pe celulele endoteliale și este indusă de IL-1și TNFα. Unirea sa cu VLA-4, specifica celulelor mieloide și limfoide permite adeziunea acestor celule la celulele endoteliale activate, urmată de extravazarea lor. Astfel, acest cuplu de molecule de adeziune complementare VACAM-1 - VLA-4 intervine energic în recunoașterea celulelor imunocompetente și dirijarea lor spre sediile reacțiilor

infecțioase și inflamatorii.

C. Superfamilia SELECTINELOR

Aceste molecule selecționează celulele migratorii și contribuie astfel la dirijarea lor spre zonele de inflamație.

1. ***ELAM-1*** (moleculă endotelială de adeziune leucocitară)

Este indusă de IL-1 și TNFα pe celulele endoteliale.

Extrage PMN și facilitează extravazarea lor spre zonele inflamatorii.

2. ***LAM-1*** (molecule de adeziune leucocitară). Sunt situate pe limfocite monocite. PMN-N și thimocite.Permite extravazarea lor prin endoteliul venulelor post-capilare spre ganglionii-limfatici și structurile limfoide ale mucoasei (funcție „homing")

3. ***GMP-140*** se găsește pe plachete și celule endoteliale. Funcția nu este cunoscută.

D. Moleculele de adeziune celulară CD-44

Sunt situate pe multe tipuri de celule. Intervin în reglarea adeziunii intercelulare ce depinde de CD-2. Au funcție „homing" și în reglarea activității limfocitelor.

Locul moleculelor de adeziune în fiziopatologia dermatologică

1. În mucoasa și în pielea normală

- *Integrinele Beta* asigură ancorarea keratinocitelor la membrana bazală, polarizarea migrarea și diferențierea acestor celule. Integrinele Beta apar și pe celulele infiltratului fiziologic, mononuclear și celulele Langerhans.

- *ICAM-1*este prezent pe numeroase celule, în special pe celulele Langerhans. Unirea sa cu LFA-1 a limfocitelor T explica contactul acestor două tipuri de celule urmat de activarea celulelor T.

- ELAM-1 apare pe celulele endoteliale ale venulelor post-capilare după stimularea cu IL-1, TNFα produse de către keratinocitele și monocitele activate. De asemenea, prin degranularea mastocitelor se eliberează o substanță cu rol asemănător TNF, substanța P. Astfel ar putea fi explicat rolul stress-ului în apariția unor afecțiuni cutaneo-mucoase (vezi interrelația Sistem Nervos - Sistem Imunitar).

2. În patologie

- *ICAM-1* a fost cel mai studiat. În dermatozele inflamatorii apare pe keratinocite sub influența IFNγ, în special cel eliberat de către celulele mononucleare (limfocite, macrofage) din infiltratul ce caracterizează aceste afecțiuni.

Prin apariția ICAM-1 pe suprafața lor, keratinocitele pot fixa limfocitele T,

ce prezenta LFA-1 pe suprafață. Astfel de interrelații celulare par a apărea în lichenul plan sau eczemele alergice, unde ICAM-1 e intens exprimat pe suprafața celulcor bazale și spinoase.

- *Integrinele Beta 1* de pe suprafața celulelor bazale se pot conecta la laminina și colagenul tip IV din structura membranei bazale. Prin alterarea lor în cazul proceselor neoplazice „in situ" s-ar putea pierde conexiunea celulelor bazale la membrana bazală și deci penetrarea celulelor devenite maligne spre corion.

CITOKINELE

Prezentare generală

Indivizii au mai multe mijloace de comunicare între ei, fapt ce le permite schimbul și transferul de informatii. Celulele corpului nostru sunt organizate tot în acest fel, permitându-le sa schimbe informatii, fie prin contact direct, fie prin mesageri inter-celulari.

O astfel de categorie de mesageri sunt **citokinele**. La fel ca și hormonii sistemului endocrin, neuromediatorii din SN, citokinele constituie mesageri ai sistemului imunitar. De altfel, între cele 3 mari sisteme de reglare, coordonare și adaptare ale organismului există o interrelatie strânsă (fig. 9).

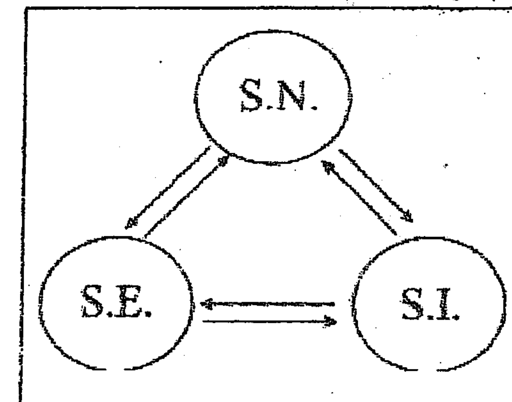


Fig. 9 Interrelația între sistemele nervos, imunitar și endocrin

Citiokinele sunt termenul colectiv ce denumește un grup eterogen de proteine (glicoproteine cu o greutate moleculară de 15000) cu o funcție imunoreglatorie (limfokine).

Inițial au fost descrise ca fiind produse de secreție ale limfocitelor și monocitelor, având un rol în reglarea creșterii și diferențierii celulelor imunocompetente și a celulelor suse (mama) din maduva osoasă. Ulterior s-a dovedit că și alte celule (keratinocite, celule endoteliale, fibroblaști, etc.) le pot

produce în diferite circumstante.

Țintele lor se gasesc la multiple nivele în organismul nostru, nu numai la nivelul sistemului imun.

Astfel, ele influențează:

- hipotalamusul;
- ficatul;
- osul;
- pielea;
- maduva hematogena;
- metabolismul lipidic.

Mai mult citokinele sunt elemente indispensabile pentru schimburile (comunicările, legătura) între sistemul imunitar, sistemul nervos și sistemul endocrin.

O citokină poate atinge mai multe celule ținta, iar o țintă poate fi atinsă de mai multe citokine.

Bineînteles, orice celulă țintă a unei citokine trebuie să poarte pe membrana sa receptorul specific care îi permite sa se fixeze pe respectiva celulă.

Modul de acțiune

Odată legate de membrană, o citokină poate declanșa o cascadă de evenimente membranare, apoi citoplasmatice, apoi nucleare.

Efectele obținute cuprind aproape toată fiziologia: reglare termică, resorbție osoasă, cicatrizare, crestere celulară, hemostaza, activare imunitară, etc.

Ca efecte patologice putem enumera: inflamație, apărare contra agenților infecțioși, apărare antitumorală, șoc septic, atopie, etc.

Rolul lor în organism este deci capital. Descoperirea lor a suscitat un enorm interes.

Prezentare:

1. Interleukinele de la 1 la 13 (IL_1.......IL_{13})
2. Factorii de stimulare a hematopoieziei (Colony Stimulating Factors):
   - IL - 3 (multi CSF)
   - G/M - CSF
   - G - CSF
   - M - CSF
3. Interferonii α, β, γ (IFN-3)
4. Factorii de necroză tumorală (TNF α și β)
5. Factorii de creștere (Growth and Transforming Growth factors):

   TGF α-β { - Basic fibroblast GF; - Platelet derived GF; - Nerve GF.

6. Factorii supresori (Supressor factors) - contra IL-1, keratinocyte-limphocyte inhibitory factor.

În ultimii ani s-a dovedit că o parte din aceste citokine sunt secretate și către keratinocite împreună cu alți factori necesari maturării limfocitare, fapt dovedește că atât pielea cât și mucoasele prezintă, pe lânga celelalte funcții și foarte importantă funcție imunitară.

Citokinele epiteliale (fig. 10):

Așa cum am menționat mai sus, citokinele sunt mediatorii imunita solubili, prezentând proprietăți similare cu limfokinele, dar produse de alte tipu de celule decât limfocitele: celule epiteliale, keratinocite, fibroblaste.

De asemenea, sunt substanțe care induc, modifică sau suprimă funcția uni celule, creșterea și diferențierea celulară, prin intermediul unui receptor specific

Keratinocitele sau celulele epiteliale produc mai multe citokine :

a) IL - 1; IL - 3; IL - 6; IL - 8.

b) Factorul necrozant al tumorilor TNF- α, β

c) Factorii de creștere (colony stimulating factors - CSF):
- IL - 3
- GM-CSF,
- G-CSF,
- M-CSF.

d) Factorii supresori: TGF- α, β (Transforming growth factor).

<u>Interleukina 1</u> este un factor cu efect multifuncțional. Secreția ei este produsă de:

- ultraviolete - (piele)
- produse bacteriene,
- promotori tumorali,
- alte citokine (TNF α, IL-6, IL-1 - prin feed-back pozitiv)

Are acțiuni multiple cu rol central în imunitate și inflamație. Asupra celulelor imunocompetente:

- asupra celulelor T:
  - efect stimulator, de activare și divizare.
  - stimulează secreția de IL-2,4, IFN, CSF.
  - efect chemotactic pentru celula T.
- asupra celulelor B: le stimulează activitatea: transformarea în plasmocite și secreție de anticorpi.
- asupra monocitelor:
  - efect stimulator de secreție de IL-1,IL-6, TNF-
  - determină diferențierea celulelor Langerhans.
- asupra hepatocitelor:
  - stimulează secreția de proteine legate de inflamație.
  - stimulează fibroblastele și osteoclastele.

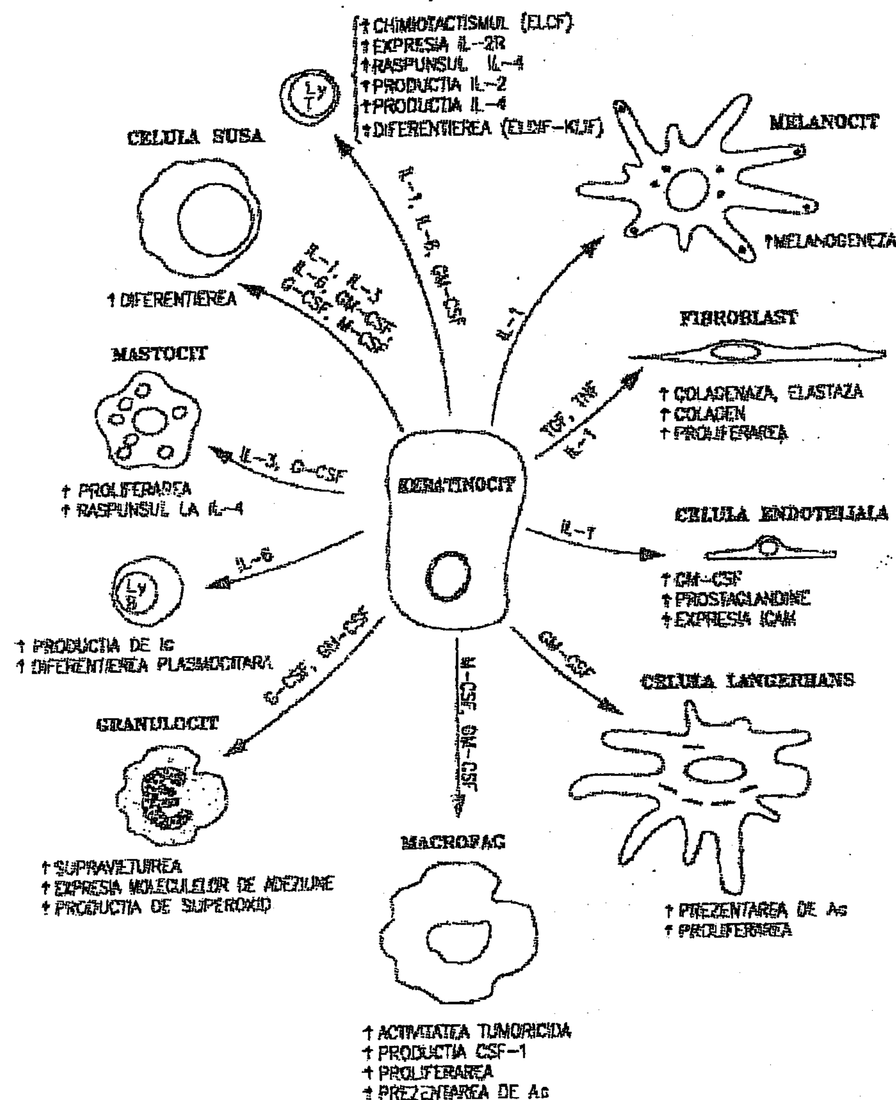


Fig. 10 Citokinele epiteliale
(Modificat după Kupper și colab.)

- stimulează celulele endoteliale împreună cu GF și PAF
- induce apariția moleculelor de adeziune pentru neutrofile, limfocite și monocite, determinând aderența și extravazarea acestora.
- reglează hematopoieza împreună cu CSF.
- asupra hipotalamusului:
    - determină eliberarea hormonilor hipotalamo-hipofizari.
    - acțiune pirogenă.
- stimulează melanocitele din piele, secretată prin glandele sudoripare și eliminată prin piele, acționează asupra keratinocitelor din piele, determinând: apariția moleculelor de adeziune, eliberarea de IL-6, GM-CSF,IL-1.

Interleukina 6

Secreția ei este stimulată de endotoxine și razele ultraviolete.

Se secretă în injurii ale epiteliului și pielii (traumatisme).

Este produsă și de numeroase alte celule: monocite, fibroblaste, celule endoteliale, ca răspuns la diverși stimuli. Ca și IL-1 este un mediator multifuncțional nespecific.

Acțiuni:

- pirogen endogen în reacția febrilă;
- mediatorul principal al fazei acute a inflamației;
- rol în creșterea și diferențierea celulelor B (stimulează maturarea și activarea lor. Este stimulată producția de imunoglobuline (Ig G));
- rol în activarea celulelor T, acțiune sinergică cu IL-1 care stimulează proliferarea celulelor T;
- stimulează celulele T citotoxice (diferențierea și secreția de IL-2), „natural killer";
- stimulează timocitele;
- multi CSF (amplifică acțiunea IL-3) - rol major în răspunsul inflamator;
- stimulează celulele hematopoietice primordiale;

Concluzie:

- crește apărarea locală, amplificând acțiunea IL-1;
- favorizează acțiunea IL-3 asupra diferențierii celulelor suse medulare;
- acțiuni similare, suprapuse cu IL-1;

Interleukina 8 (fig. 11)

Este produsă și de către: monocite, celule endoteliale, fibroblaste. Producerea este stimulată sub acțiunea IL-1, TNF-α.

Acțiuni:

- puternic chemotaxic al PMN neotrofile prin interacțiunea pe un receptor membranar specific.
- chemotaxic pentru celulele T.

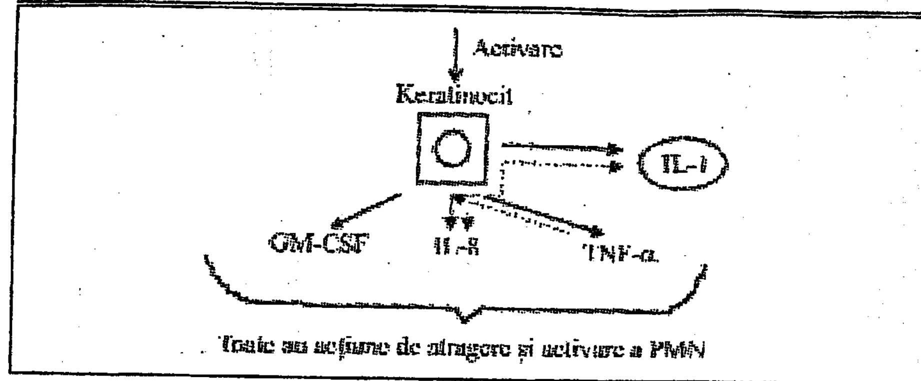


Fig. 11 Interleukina 8 - acțiuni

Factorii de necroză tumorală (TNF-α, β)

Acțiuni:

- puternic stimulent al secreției de IL-1, IL-6.
- acțiune antitumorală (necroza hemoragică) la animale.
- efect citostatic, citolitic pe multe celule tumorale.
- efect pirogen ce stimulează: IL-1, IL-6 → febra
  hipotalamusul → prostaglandine.
- activează: PMN, eozinofilele, macrofagele.
- rol în proliferarea celulelor endoteliale.
- stimulează apariția MHC clasa I și II și moleculelor de adeziune pe keratinocite, celule endoteliale și fibroblaști.
- pe celulele T:
  * co-stimulare,
  * proliferare,
  * inducția receptorilor IL-2,
  * producție IFN-, CSF.
- pe celulele B:
  * diferențiere,
  * producere de anticorpi.
- pe celulele mieloide:
  * diferențiere,
  * proliferare.
- blochează celulele leucemice,
- activitate antivirală.

Factorii de stimulare a coloniilor

Colony stimulating factors: IL-3, G/M-CSF, G-CSF, M-CSF, ultimele 3 fiind produse și de celulele T normale în cantitate mare.

1. IL-3 are mai multe roluri:

- multicolony stimulating factor: factor de creștere pentru celulele suse primitive și stimulează coloniile progenitorilor.
- reînoirea celulelor suse din măduvă, proliferarea și diferențierea lor.
- epiteliul ar putea acționa astfel prin ea, având un rol asemănător timusului în diferențierea celulelor imunocompetente.

2. G/M-CSF - acțiuni:

- stimulează proliferarea coloniilor cu linii celulare multiple (granulocite, monocite, megakariocite și eritrocite) și a celulelor lor suse din măduva osoasă (neutrofile, eozinofile, bazofile, macrofage, megakariocite, eritrocite).
- stimulează activitatea PMN, eozinofilelor, macrofagelor mature.
- stimulează creșterea și activitatea monocitelor.
- rol esențial în imunitatea celulară prin stimularea unor celule ca:
  - *celulele Langerhans*:
    - le crește funcția de prezentare antigenică;
    - le crește maturarea și viabilitatea în asociere cu IL-1.
    - crește expresia HLA-DR.
  - *limfocitele T*: stimulează activitatea tumoricidă a macrofagelor.
    - le stimulează creșterea.

3. G-CSF acțiuni:

- proliferarea coloniilor de neutrofile.
- stimulează activitatea neutrofilelor.
- stimulează fagocitoza neutrofilelor.

4. M-CSF acțiuni:

- stimulează formarea coloniilor de MAC.
- activează MAC mature.

Factorii supresori

Transforming growth factors: TGF - α, β.

- TGF-α: - induce angiogeneza,
  - favorizează vindecarea rănilor.
- TGF-β: - inhibă proliferarea anumitor linii tumorale,
  - inhibă proliferarea celulelor normale,
  - blochează IL-1 și IL-2,
  - inhibă creșterea și diferențierea celulelor precursoare (suse) hematopoietice.

Concluzii: au capacități imuno-inhibitorii (stoparea, diminuarea imunității epidermale).

În rezumat citokinele epiteliale pot fi grupate din punct de vedere funcțional astfel:

A. Mediatori multifuncționali:

- IL-1 α, β
- IL-6
- TNF α

B. Factori stimulatori ai leucocitelor:

- IL-8

C. Factori stimulatori ai coloniilor celulare:

- Il-3, G/M-CSF, G-CSF, M-CSF.

D. Factori de creștere: TGF α și β, FGF (fibroblast growth factor), PDGF (platelet derived growth factor)

E. Factori supresori:

- TGF β (keratinocyte limphocyte inhibitory factor - prin blocarea IL-1, IL-2)
- Contra IL-1.

O reprezentare schematică a interrelației dintre citokinele epiteliale și celulele imunocompetente este prezentată în fig. 12.

Complexul major de histocompatibilitate M.H.C. - H.L.A.

Este un sistem polimorf, codominat de locusuri genetice codificând o serie de glicoproteine care sunt implicate în răspunsul imun.

1. Clasa I (HLA - A, B, C)

- este prezent pe toate celulele nucleare;
- constituie o barieră (elemente restrictive) contra acțiunii celulelor T citotoxice fenotip CD 8.

2. Clasa II (HLA - DR, P, Q, Z)

- sunt prezente (exprimate) pe toate celulele prezentatoare de antigen (Langerhans, macrofage, celule B, celule T active), dar și pe celule neimunitare (keratinocite, celule endoteliale) în condiții inflamatorii.
- servesc ca elemente de restricție (barieră) pentru limfocitele T citotoxice CD 4 și pentru celulele ce prezintă antigene.

Celulele implicate în sistemul imun al mucoasei

Ca și pielea, mucoasa bucală prezintă o funcție imunitară bine conturată. Aceste două țesuturi sunt capabile atât să capteze, să prelucreze și să prezinte antigene cât și să dezvolte un răspuns imun local (exemplu: rol de apărare antimicrobiană, antitumorală, de vindecare a plăgilor, etc.)

În acest proces sunt implicate două categorii mari de celule (fig. 13):

A. Celule imunocompetente migratorii (circulante) de origine medulară (limfocite, macrofage, celule Langerhans, mastocite, granulocite) (fig. 14).

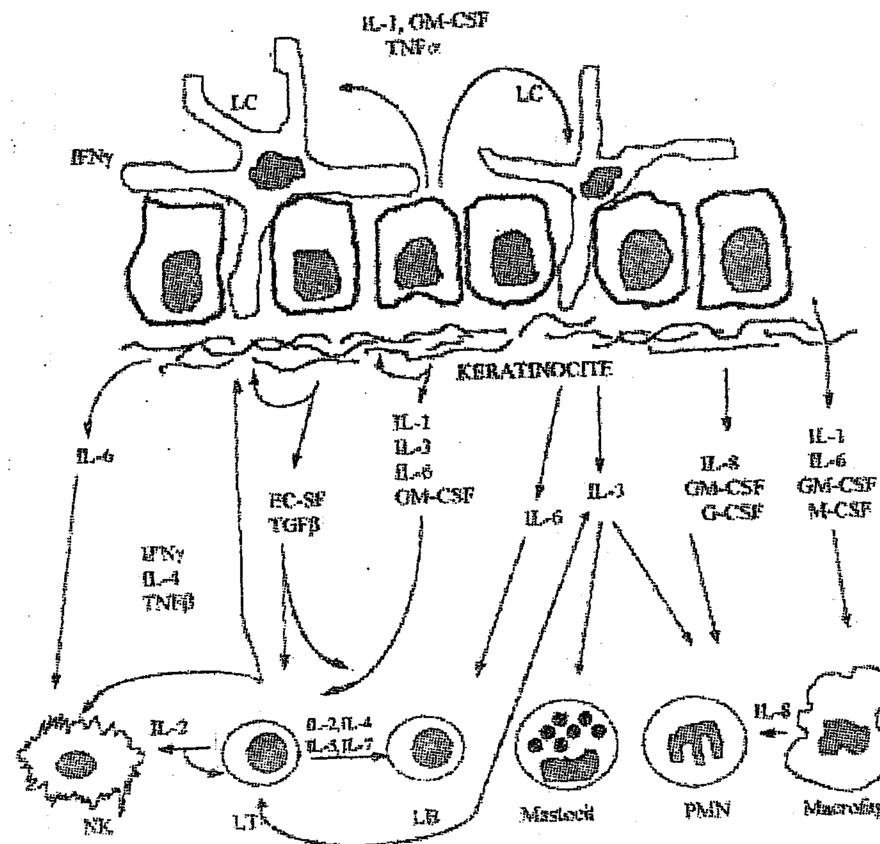


Fig. 12 Sistemul imun al pielii și al mucoasei
Citokinele produse de keratinocite ca IL-1, GM-CSF și TNFα reglează viabilitatea și diferențierea celulelor Langerhans. Diferențierea, activarea și maturarea celulelor inflamatorii în derm sunt modulate de citokine produse de keratinocite cum ar fi IL-1, IL-6, IL-8, TNFα și CSF.

Fig. 13 Celulele imunocompetente ale epiteliului

Fig. 14 Originea celulelor imunocompetente din epiteliu

Ele nu aparţin epiteliului; se află numai „în trecere" la acest nivel. Sunt în strânsă cooperare cu celulele imunitare din structurile limfatice limfoide regionale (foliculi limfatici, ganglioni).

B. Celule proprii (autohtone) ale epiteliului

Aceste celule sunt keratinocitele, celulele endoteliale şi melanocitele. Toate aceste celule au un rol imunologic activ, fie în prelucrarea şi prezentarea antigenelor, fie în declanşarea, dirijarea, modularea şi stingerea unor reacţii imunitare ca: reacţii inflamatorii, reacţii alergice, reacţii de hipersensibilitate întârziată, prin citokinele eliberate (Fig. 15). Funcţia lor imunitară a fost pusă în evidenţă prin cercetările ultimilor 10 ani.

Fig. 15 Schema simplificată a rolului citokinelor în interacţiunile celulelor sistemului imunitar cutaneo-mucos cu alte celule ale sistemului imuntar al organismului

1. Celulele Langerhans (Lcs) sau macrofagele pielii

Constituie placa turnantă a răspunsului imun cutanat. Se găsesc în număr mare atât în piele cât și în mucoasă. Prezintă o formă dendritică, cu prelungiri citoplasmatice numeroase. Electronomicroscopic, citoplasma are un aspect clar, fără tonofilamente sau melanozomi, cu un organit specific în formă de bastonaș (granulele lui Birbeck). Are un nucleu lobulat și nu prezintă desmozomi. Originea lor este măduva hematogenă (prezintă antigenul CD-45 caracteristic tuturor celulelor hematopoietice). Atât celulele Langerhans cât și macrofagele, granulocitele și celulele dendritice ale pielii descind dintr-un precursor medular comun (celula susă comună).

Celulele Langerhans migrează din măduva osoasă sub formă de precursor în piele și mucoasă, unde rămân în stare inactivă timp de câteva luni. Se cantonează suprabazal și fac parte din celulele migratorii ale mucoasei.

Suprafața celulei prezintă numeroase antigene de membrană, dintre care foarte multe comune cu ale macrofagelor și monocitelor:

- receptori pentru Fc =Ig G,
- receptori pentru complement (C3b, C3d, C4d),
- antigene de histocompatibilitate clasa a II-a (HLA-D),
- M-CSF,
- CD-4 (ca și pe celulele T helper),
- CD-1 (ca și pe timocite),
- molecule de adeziune : MAC, gp 150, 95,
- ICAM.

Funcția celulelor Langerhans este de prezentare de antigene, ca și macrofagele. Sunt celule foarte mobile, capabile să-și modifice repede forma și numărul și să transporte antigenele la limfonodulii regionali.

Sub acțiunea stimulării primare ele preiau antigenul, devin activate, expun pe membrană gruparea MHC clasa II, cresc secreția de IL-1, pierd forma dendritică și migrează spre ganglioni pe calea vaselor limfatice. În timpul acestui drum înglobează antigenul prin endocitoză, îl prelucrează și îl reexprimă pe suprafața celulară cuplat pe molecula MHC II.

Odată ajunse în limfonoduli, celule Langerhans prezintă antigene celulelor T naive, ducând la sensibilizarea lor sau celulelor T de memorie. Capacitatea lor prezentatoare de antigen depinde în mare măsură de prezența citokinelor (secretate de keratinocite sau de alte celule) la care aderă.

Prezența citokinelor influențează considerabil funcția celulelor Langerhans, morfologia, viabilitatea, migrarea, exprimarea markerilor de membrană, prelucrarea antigenelor precum și funcția lor stimulatorie. (Ex.: GM-CSF, IL-1) (Fig. 16).

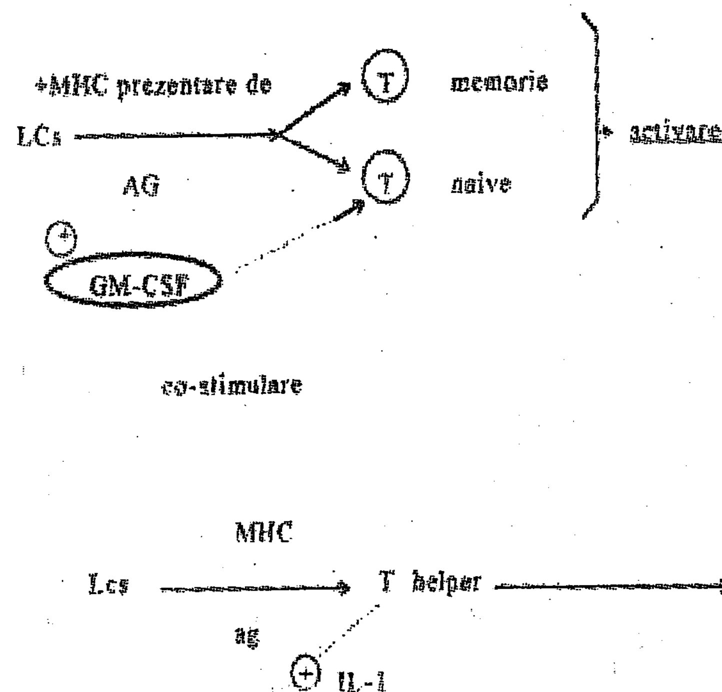


Fig. 16 Rolul citokinelor epiteliale în funcție de prezentarea antigenică

Toate aceste interrelații celulare ale celulelor Langerhans se fac prin contact direct pe calea moleculelor de adeziune. Spre deosebire de macrofage însă, celulele Lcs prezintă numai funcție de prezentare de antigen, fiind o foarte slabă celulă efectorie.

2. Macrofagele

a) Au un rol bine cunoscut și foarte important în procesele imune ridicate împotriva antigenelor corpusculare (bacterii, protozoare) care pentru a putea fi prezentate limfocitelor T trebuie întâi degradate în polipeptide cu funcție antigenică. Deci, ca și celulele Langerhans, au un rol de celulă **prezentatoare de antigen.**

b) Spre deosebire de acestea, macrofagele servesc și ca **celule efectoare** în răspunsul imun, atacând celulele devenite „ținta" unor anticorpi.

Originea lor este în măduva osoasă de unde se fixează selectiv în diverse țesuturi la care ajung pe cale circulatorie. Macrofagele reprezintă o populație

celulară heterogenă, suprafețele lor prezentând markeri diferiți în funcție de țesutul în care sunt cantonate (homing receptors) (ex.: alveolele pulmonare, peritoneu, țesut conjunctiv). Aceasta înseamnă că precursorii medulari ai macrofagelor se maturează, în final, în țesutul respectiv sub acțiunea unor factori locali.

Proliferarea locală a acestor grupe celulare este suficientă pentru controlul imunitar local și reîmprospătarea lor. Diferitele grupe de macrofage contribuie la acumularea lor în sediile de inflamație.

Activarea macrofagelor se face sub acțiunea diferiților stimuli, parcurgând însă două stadii distincte:

• **Primul**: macrofagul devine „sensibilizat", exprimă moleculele MHC clasa II și îi crește capacitatea de prezentare a antigenelor. În schimb, îi scade capacitatea proliferativă.

Aceste modificări sunt induse de diferite citokine: IFN-,TNF-,IL-4.

• **Al doilea** stadiu de activare apare sub acțiunea unor componente microbiene lipo-polizaharide sau GM-CSF. Macrofagele „complet activate" consumă o cantitate mare de oxigen, secretă o cantitate crescută de mediatori ai inflamației: TNF-, IL-1 /, IL-6, oxid nitric și capătă o capacitate crescută de a distruge microorganisme intracelulare.

Constelația antigenică de suprafață a macrofagelor diferă în diferitele stadii de inflamație în care sunt surprinse.

La rândul lor, macrofagele suferă influența unor limfokine eliberate de limfocitele T citotoxice la începutul procesului inflamator (factor chemotactic al macrofagelor, factor de activare al macrofagelor, factor de inhibiție al migrării, factor mitogen).

3. Limfocitele

Pot fi observate la nivelul mucoasei fie ca celule dermice cantonate în jurul vaselor din corionul superficial, fie ca celule migratorii ce străbat straturile profunde ale epiteliului. Ele sunt celule imunocompetente specializate în:

- prelucrarea și transmiterea mesajului imunitar,
- producerea de anticorpi specifici (celule B, plasmocite),
- acțiune citotoxică directă asupra celulelor țintă prin limfotoxine (T-citotoxic),
- stingerea răspunsului imun (T- supresor).
- acțiunea lor este modulată de către citokinele secretate atât de alte celule imunocompetente (macrofage), cât și de către alte celule neimunitare (endoteliale, keratinocite) sau de limfocitele înseși.

Dacă la nivelul pielii prezența celulelor T este dominată, la nivelul mucoasei bucale, celulele B sunt des întâlnite datorită prezenței numeroșilor

foliculi limfatici diseminați în structurile subepiteliale.

Spre deosebire de piele, răspunsul imun mediat prin anticorpi este un mecanism de apărare obișnuit la nivelul cavității bucale. Sinteza anticorpilor se face fie la nivel local, fie la distanță în alte organe limfoide (ex.: GALT).

Transportul anticorpilor se face deci atât pe cale directă transmucos în cavitatea bucală (vezi epiteliul amigdalian) cât și pe cale hematogenă (ex.: reacțiile imunitare dirijate contra plăcii bacteriene).

În același timp însă, mucoasa bucală posedă și un al doilea mecanism imunitar de apărare caracteristic pielii și anume cel mediat celular (format în cea mai mare parte din celule T epiteliotrope).

Între cele două tipuri de răspuns imun și între cele două subtipuri limfocitare T și B există o strânsă colaborare fără de care reacțiile imuntare specifice nu pot avea loc (reacție de apărare antiinfecțioasă, antivirală, antitumorală, reacții inflamatorii nespecifice, reacții de reparație tisulară).

a) Celulele B și imunitatea umorală

Sub acțiunea mesajului antigenului transmis de macrofage, celulele B devin activate. Reacția are loc la nivelul ganglionilor limfatici, splinei, țesutului limfoid al tubului digestiv.

Proliferarea și diferențierea celulelor B este favorizată de către IL-1 secretată de macrofage, și de TNF- și IL-6 produsă și de keratinocite.

O parte din celulele B activate se transformă în plasmocite secretoare de anticorpi sub acțiunea hormonilor timici. Fiecare celulă secretă aproximativ 2000 molecule de imunoglobuline pe secundă timp de mai multe zile.

Activarea și transformarea celulelor B se face cu ajutorul concomitent al celulelor T helper activate în prealabil de contactul cu antigenul prezentat fie de către celule Langerhans, fie de macrofage.

Restul celulelor B care nu se diferențiază în plasmocite se transformă în celule B de memorie. Aceste celule vor reacționa mai rapid și mai eficace la un nou contact cu acelaș antigen.

În urma schimbului antigenic rezultă clone celulare ce produc anticorpi specifici numai acestui tip de antigen, deci un singur tip de anticorpi . La un al doilea contact, antigenul va putea activa numai celule B concepute pentru a-l neutraliza prin Ig specifice.

Acest lucru se explică prin faptul că celulele B posedă pe suprafață molecule de imunoglobuline pe care sunt capabile să le producă. Anticorpii de suprafață vor servi de receptori cu care antigenul se poate combina.

Odată formate complexele antigen-anticorp, acestea activează cascada complementului care se fixează pe suprafața antigenului. Produșii finali ai acestui lanț (C8, C9) produc alterări ale membranei sau structurii antigenului, ducând la distrugerea acestuia.

b) Celulele T și imunitatea celulară

Sunt a doua verigă imunitară de apărare la nivelul mucoasei.

Originea celulelor T din epiteliu este în măduva osoasă. Maturarea lor se face fie la nivelul timusului, fie la nivelul pielii sau mucoasei, sub acțiunea unor factori locali (citokine sau hormoni timici produși de keratinocite). Sediul lor este perivascular în corionul superficial sau ca celule migratorii în epiteliu. Acțiunea lor este pe de o parte o acțiune directă asupra celulelor invadatoare prin limfotoxinele secretate, iar pe de altă parte o acțiune de secretare a noi contingente de celule imunitare active, prin eliberarea de limfokine.

Activarea celulelor T necesită două semnale:

- **Primul** este dat de celulele Langerhans prin prezentarea antigenului + MHC clasa II.
- **Al doilea** semnal este dat de IL-1 secretată atât de Lcs cât și de către keratinocite.

În prezența acestor două semnale, celulele T helper activate secretă o serie de factori printre care IL-2, limfokina cu o puternică acțiune de proliferare și diferențiere a unor clone de celule T killer (citotoxice) specifice antigenului respectiv. Producția de IL-2 este stimulată de către IL-1 care amplifică deci acest răspuns imun.

Interatalația dintre antigen, keratinocitele și celulele imunocompetente este prezent în fig. 17.

Cele mai multe limfocite T aflate în epiteliu sunt celule T de memorie (CD45) și sunt implicate în apărarea împotriva agenților patogeni sau antigenelor pătrunse prin mucoasă.

În cazul reacțiilor inflamatorii, numărul acestor celule crește considerabil. Această creștere s-ar face mai curând prin recrutarea unor celule T din structurile limfoide sau vasculare vecine, decât prin proliferarea celulelor aflate „în situ" (spre deosebire de macrofage).

Aceste celule T par să fie atrase aici de către citokinele secretate de keratinocite (IL-1, IL-8, IL-10), fiind reținute aici prin moleculele de adeziune din grupa selectinelor (ICAM-1) ce apar pe suprafața celulei (K) în cazul inflamației (homing receptors).

Ca și în cazul macrofagelor, se pare că există o specificitate de organ (sau țesut) și în cazul diferitelor subseturi de celule T.

Dirijarea lor s-ar face sub acțiunea selectinelor (homing receptors) și a liganzilor lor specifici de pe suprafața limfocitelor.

4. Keratinocitele

Cercetări recente au demonstrat că, în afara funcțiilor lor obișnuite, celulele epiteliale joacă un rol important în reacțiile imunitare de apărare la acest nivel.

a) Astfel, sub acțiunea interferonului secretat de limfocitele activate, keratinocitele pot dezvolta pe membrană markeri HLA-DR sau alte molecule de adeziune (ICAM-1), cu efect de semnal antigenic pentru alte categorii de limfocite, cum ar fi T citotoxice.

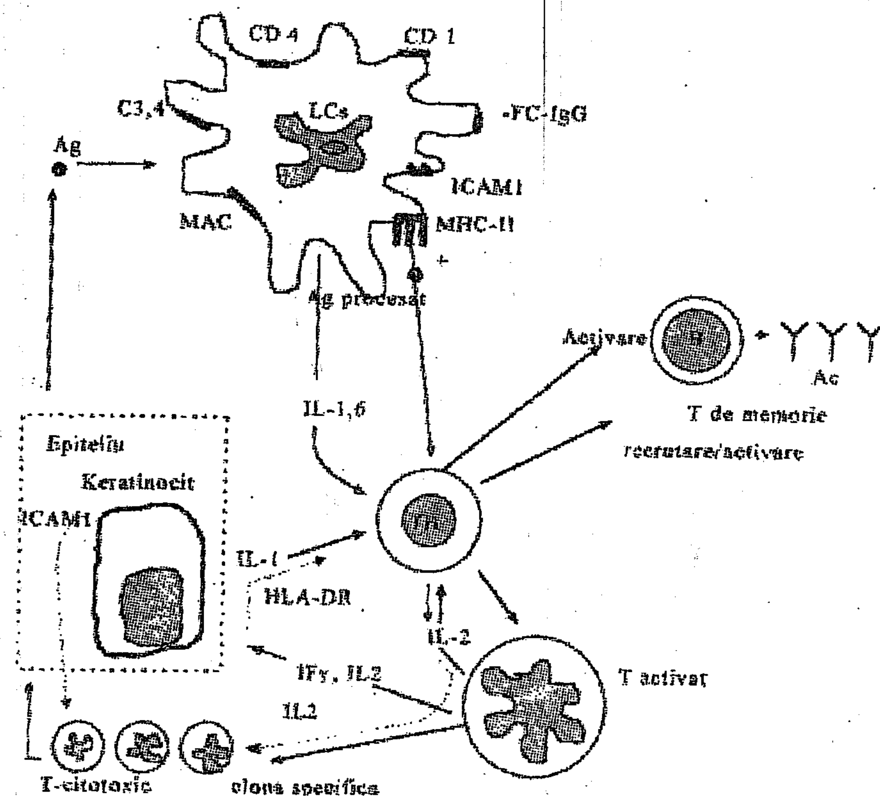


Fig. 17 Inter-relația dintre antigen, keratinocit și celulele imunocompetente

b) Secreția de citokine

În condiții normale, keratinocitele produc numai cantități mici de citokine.

În condiții de activare însă (toxine microbiene, alergii, radiații) keratinocitele produc cantități mari de citokine (IL-1, IL-6, IL-8, GM-CSF, TNF, etc.).

Deci secreția de citokine variază mult în funcție de starea de activare a

acestor celule cu rol în modelarea reacției imunitare și reacției inflamatorii.

Mai mult, keratinocitele activate ar fi capabile să prezinte atât haptene cât și proteine antigenice, atât celulelor T activate, cât și neactivate (funcție de celulele prezentatoare de antigen). Funcțiile imunitare ale kenotinocitelor pot fi rezumate astfel:

1. Maturarea, activarea, diferențierea celulelor T implicate în mecanismele imunitare locale de apărare.

2. Modularea funcțională (expresie antigenică, valabilitate, motilitate, prezentare de antigen; fagocitarea celulelor Langerhans și macrofagelor (celule prezentatoare de antigen)).

3. Inițierea răspunsului imun prin eliberarea de citokine (IL-1, IL-6, G/M-CSF, M-CSF, G/CSF).

4. Stoparea răspunsului imun și a inflamației prin eliberarea de citokine (contra IL-1, TGF β).

5. Stimularea hematopoiezei prin factori de creștere (IL-3, CSF).

6. La nivelul tegumentelor: inițierea și stoparea reacțiilor adiacente insolației.

7. Refacerea funcțională (locală și medulară) după expunere la radiații (U.V.).

8. Rol crucial în refacerea plăgilor, a defectelor tisulare (TGF α, IL-8, PDGF, FGF, NGF).

9. Dereglarea acestor mecanisme poate duce la inducerea malignităților cutaneo-mucoase, întrucât aici intervin aceleași citokine ca în refacerea tisulară (vezi pct. 8).

5. Celulele endoteliale

Cercetări recente au arătat că celulele endoteliale joacă un rol cheie în răspunsul imun și răspunsul inflamator, datorită faptului că leucocitele trebuie să adere și să treacă prin endoteliul capilar la locul conflictului imun.

Aderența leucocitelor la pereții vasculari, respectiv la celulele endoteliale, este mediată de molecule de adeziune specifice, aflate la nivelul suprafețelor acestor două categorii de celule.

Mai mult, s-a dovedit recent că funcția și expresia moleculelor de adeziune depinde de tipul și mărimea vasului precum și de sediul anatomic al acestuia.

Endoteliile vasculare pot primi semnale atât de la celulele țesuturilor în care se găsesc cât și de la celulele sangvine. Răspunsul celulelor endoteliale la semnale se materializează prin:

- vasodilatație,
- modificarea permeabilității pentru fluidele și celulele sangvine, producție de mediatori și citokine,

- activare endotelială,
- activarea leucocitelor aderente și conversiunea celulelor sangvine imobile în celule migratorii care pot migra la sediul inflamației,
- angiogeneza,
- prezentare de antigen.

Aceste funcții pot avea loc și sub influența unor mediatori ca histamina și leucotrienele.

Spre deosebire însă de aceste răspunsuri, activarea celulelor endoteliale este un proces indus de către citokine ca: IL-1, TNF și ,IL-6, IFN-γ , care are ca rezultat modificarea expresiei moleculelor lor de suprafață.

Ex.: -IFN-γ - reglează expresia moleculelor MHC.
-IL-1, TNF α/β crește numărul și expresia moleculelor de adeziune și a receptorilor „homing" pentru limfocite.

Se pare că celulele endoteliale activate pot dobândi și capacitate de prezentare de antigen (+MHC) celulelor T sensibilizate.

Apariția moleculelor de adeziune pe suprafața celulelor endoteliale activate joacă un rol fundamental în procesul de adeziune a diferitelor tipuri de leucocite la pereții vasculari, urmată apoi de extravazare.

Acest proces se face prin intermediul moleculelor de adeziune aparent diferențiat pe celule vasculare și a liganzilor lor prezenți pe suprafața diferitelor leucocite. Aceste molecule aparțin în general :

- superfamiliei înrudite cu imunoglobulinele (ICAM 1, 2, 3, VACAM 1= vascular cell adhesion molecule);
- superfamiliei β1 integrinelor (VLA 1 - 7) β2 integrinelor (mac 1, p 150, 95).

Neotrofilele de exemplu pot aluneca de-a lungul pereților capilari datorită unor molecule de adeziune : L-selectina și P-selectina.

Atunci când sunt activate însă, celulele endoteliale exprimă un număr de molecule de adeziune care fixează leucocitele de perete pentru a le facilita apoi extravazarea.

Limfocitele T extravazează diferențiat, în funcție de țesuturile unde urmează să ajungă. Acest proces pare să depindă atât de exprimarea diferită a moleculelor de adeziune pe suprafețele diferitelor subseturi de celule T, cât și de liganzii lor apăruți la nivelul celulelor endoteliale din diverse țesuturi.

Receptorii „homing" de pe suprafața celulelor T pe de o parte și liganzii lor specifici de pe celulele endoteliale din diverse țesuturi pe de altă parte, reglează care subseturi T vor adera și vor părăsi vasele în țesutul respectiv.

Acest proces este practic o dirijare selectivă a diferitelor tipuri de celule T spre diferite țesuturi.

Ex.: Extravazarea celulelor T în ganglioni la nivelul vaselor postcapilare specializate numite „venule cu endoteliu înalt" se face datorită prezenței pe

suprafața lor a grupării LECCAM-1, o L-selectină.

Limfocitele epiteliotrope aderă la endoteliul vascular prin molecule de adeziune HECA-452, care se leagă de E-selectina de pe celulele endoteliale.

Neutrofilele și monocitele migrează spre sediile de inflamație datorită prezenței la nivelul celulelor endoteliale activate la acest nivel a unei E-selectine (ELAM-1), ce le mediază aderența și apoi extravazarea.

6. Melanocitele

Rolul lor în răspunsul imun este încă puțin cunoscut. Totuși este clar că ele pot produce și pot răspunde la acțiunea unor citokine (IL-1, TNF α, TGF β) sau a unor neurohormoni (α și β MSH).

7. Mastocitele

Sunt localizate în ariile perivasculare din corion. Citoplasma lor conține un număr foarte mare de vezicule ce conțin o mare varietate de substanțe vasoactive și de mediatori ai inflamației.

• Mediatori : TNF α, PAF, C1q, histamina, serotonina.

• Citokine sintetizate : IL 1, 3, 4, 5, 6, 8, 10. TGFβ, GM-CSF, IFNγ, macrophage inflamatory protein MIP 1α, MIP 1β, neuropeptide, substanțe vasoactive, prostacycline, prostaglandine, leucotriene, complement, agenți chemotactici (IL-5, IL-8, MIP-1α, MIP-1β, ECF-A, NCF, PAF, LTB-4)

• Enzime: chimaza, triptaza, hialuronidaza acidă, heparina. Mastocitele din derm aparțin celor din grupa de țesut conjunctiv și diferă de cele din peritoneu sau mucoasă privind conținutul în mediatori și funcțiile lor.

Funcții:

• Multiplele citokine pe care le conțin indică clar rolul lor în inițierea și menținerea răspunsului inflamator.

• Mastocitele sunt puternic implicate în inițierea reacției de hipersensibilitate mediată, datorită capacității lor de fixare pe suprafață a moleculelor de IgE.

• Mediază chemotactismul eozinofilelor datorită reacției de LTB-4, PAF.

• Secretă substanțe cu rol chemotactic pentru:

- neotrofile - IL-8, LTB4, PAF
- limfocite - IL-8, MIP1 α, MIP1 β, MIP-2
- monocite - LTB4, PAF, MIP-1 α, MIP-1 β.

Astfel se pare că acestea joacă un rol important în chemotactismul leucocitelor din infiltratul inflamator.

Mastocitele cantonate în vecinătatea fibrelor nervoase pot primi și transmite sistemului nervos influențe imuno modulatorii de la nivelul mucoaselor și a pielii.

Deși toate datele de mai sus indică un rol important al mastocitelor în inducția și reglarea răspunsurilor imune de la nivelul mucoasei și pielii, funcția lor exactă rămâne încă neclară.

<u>Interacțiunea sistemului nervos cu imunitatea cutaneo-mucoasă</u>

Experiența clinică a sugerat de multă vreme capacitatea de reglare a imunității de către sistemul nervos (S.N.)

Recent au fost acumulate date experimentale care susțin această ipoteză, întrucât neuropeptidele secretate în piele s-au dovedit a avea și o funcție imunoreglatorie. Astfel, s-a dovedit că peptidele derivate din propiomelanocortin (POMC), a M.S.H. și ACTH pot fi produse și la nivel local (piele și mucoase). Ele inhibă producția de IFN γ, dar în schimb cresc producția de IL-10 de către celulele T, fiind capabile să regleze producția de IG-E la persoanele atopice. IL-10 (produsă de keratinocite sau cel T helper) au efect de inhibare a eliberării unor variați mediatori ai imflamației: IL-1, IL-6, IL-8, GM/CSF, TNF α. De asemenea, are o puternică acțiune de inhibiție a reacției de hipersensibilitate întârziată la nivel local.

• S-a presupus că *stresul psihic* induce o cascadă de evenimente ce conduc la modificarea sintezei de ACTH și MSH care vor afecta sinteza limfocitelor B comutând-o de la sinteza de Ig G la sinteza de Ig G de la sinteza de Ig E implicată astfel în reacțiile de atropie la nivelul cutano-mucos.

Mai mult, peptidele derivate din POMC posedă *capacități inhibitorii* a unor funcții de IL-1, TNF α și IL-2.

Funcțiile celulelor Langerhans par a fi inhibate de către unele peptide derivate din calcitonină, iar mai mult, s-a dovedit că uneori LC și mastocitele din corion vin în legătură cu terminațiile nervoase fine, nemielinizate. Deși toate aceste date sunt încă preliminare, ele vin să umple un gol de cunoștințe observate până acum doar clinic și deschid un domeniu de cercetare foarte important în corelația Sistem nervos (S.N.) - Sistemul imunitar (S.I.).

<u>Vindecarea plăgilor și remodelarea tisulară (IL-1, TGF a, TGF b și alți factori de creștere)</u>

Reparația țesuturilor după pierderi de substanță (traumatisme, plăgi, inflamații, necroze etc.) este un proces stadializat implicând:

- formarea țesutului de granulație;
- depunerea matricii tisulare și remodelarea sa;
- reepitelizarea.

Țesuturile de granulație ia naștere prin acumularea locală de macrofage ce secretă numeroase citokine (Ex: IL-1, TGF α, TGF β, FGF, EGF, PDGF = plated derived growth factor), IGF = insulin growth factor. Acestea induc atât

angiogeneza (IGF, FGF, PDGF) cât şi **migrarea şi proliferarea fibroblastelor** (IL-1, FGF, TGFB β) şi a **celulelor epiteliale** (IL-1, EGF, TGF α).

Toate aceste celule produc un număr de proteine extracelulare care vor forma o **matrice proteică** necesară refacerii tisulare. **Compoziţia** acestei matrice proteice este complexă şi depinde de stadiul de reparaţie tisulară. Ea este reglată în mod diferenţiat de diferite citokine.

În timpul remodelării tisulare anumite proteine din matrice sunt degradate în timp ce altele sunt sintetizate din nou. Procesul este reglat de unele **proteaze** ca plasmina sau mieloproteinazele (colagenaze, stromolysina) a căror secreţie este reglată şi ea de citokine.

Cea mai importantă citokină implicată în procesele de remodelare tisulară în plăgi este **TGF β**. Ea este:

- chemotactica pentru macrofage;
- induce secreţia de IL-1, FGF, TGF α, EGF, PDGF;
- este un puternic inductor al sintezei de colagen şi fibronectină.

Mai mult, contracţia ţesutului nou format pare a fi indusă tot de TGF β şi PDGF.

Pe lângă aceste efecte asupra ţesutului conjunctiv TGF b are un efect inhibitor asupra răspunsului imun mediat T celular şi inhibitor al prezentării de antigen (AG) de către LCs.

Eritem – o congestie a pielii ce dispare la presiune

LEZIUNI FUNDAMENTALE DE MUCOASĂ

Leziunile clinice ale mucoasei bucale sunt produse de diferite no fizice, chimice, biologice, capabile să producă alterări ale mucoas Aceste modificări patologice numite *leziuni elementare* pot prezei câteva forme clinice distincte. Deseori acelaşi tip de leziune poate produsă de o varietate de agenţi patogeni. În general, aspectul clinic leziunilor nu este suficient pentru punerea diagnosticului. Istoric afecţiunii, dispoziţia leziunilor şi afecţiunile asociate, pot facili diagnosticul. Pentru precizarea sa însă, este necesar, de cele mai multe o un diagnostic histopatologic.

Leziunile elementare clinice

Sunt destul de reduse ca număr unele de altele fiind întâlnite atât pe pie cât şi pe mucoasă. Prin asociere însă, dau naştere la aspecte lezionale complex mai mult sau mai puţin specifice pentru diferitele afecţiuni ale mucoasei.

1. Macula este o zonă circumscrisă, plană de coloraţie diferită decât cea mucoasei având diametre variabile de la 1-2 mm până la câţiva centrimetri. general au o culoare mai închisă decât mucoasa normală şi pot fi roşii, roş brune sau brune spre negru. Pot prezenta un contur net sau mai puţin bi delimitat.

2. Papula este o leziune, redusă forma bine circumscrisă, cu diametre de 1 la 5 mm. Are o formă rotundă, sau ovală, iar suprafaţa să poate fi rotunjit ascuţită sau plată. Culoarea lor este alb-cenuşie sau roz.

O erupţie papulară constă într-un număr mare de papule, extinse pe o ar mai mult sau mai puţin întinsă şi având dispoziţii diferite. O erupţie papula poate fi uneori foarte densă, leziunile confluând în plăci sau reţele.

3. Plăci sau placarde sunt leziuni mai mult sau mai puţin proeminent ferme, bine delimitate, de culoare gri, albicioasă sau roşietică având dimensiun de la 5 mm până la câţiva cm. Suprafaţa lor poate fi rugoasă sau netedă, fisurat sau uneori cu aspect verucos. Consistenţa lor poate fi suplă, asemănătoar mucoasei sau mai crescută, mai aspră.

4. Vezicula este o mică leziune circumscrisă (2-5 mm) proeminenţa c conţine o acumulare de lichid. Ea este acoperite de un epiteliu subţia (membrana veziculară). Conţinutul veziculelor poate fi clar sau roşietic î

funcție de severitatea reacției inflamatorii de la baza veziculei. Prin ruperea membranei acoperitoare, vezicula se transformă în ulcerație.

5. **Bula** este o leziune veziculară mare (5 mm până la câtiva cm). Membrana acoperitoare sau *tavanul* bulei poate fi mai subțire sau mai groasă, în funcție de caracterul intraepitelial al leziunii. O bulă poate rezulta din confluarea mai multor vezicule sau poate evolua direct ca atare.

6. **Pustula** este leziune veziculară cu conținut purulent. Apare rar la nivelul cavității bucale.

7. **Eroziunea** este o pierdere de substanță a mucoasei, ce nu afectează stratul germinativ. Au în general un contur neregulat sau linear. Au culoare roșie datorită vascularizației din corion, mai vizibilă prin epiteliul subțiat.

8. **Ulcerația** este o pierdere de substanță (sau defect al mucoasei) cu întreruperea întregului epiteliu și a corionului mucoasei. Mărimea lor poate varia de la câtiva mm la peste 1 cm în diametru.

Marginile ulcerației pot fi nete sau anfractuase, neregulate. Pot fi plane sau reliefate, pot avea, de asemenea, un aspect proliferativ.

Fundul (sau podeaua) ulcerației este compusă din țesut conjunctiv și fibrină cu un infiltrat de polimorfonucleare. Poate avea un aspect proliferativ granular sau un aspect gălbui-purulent sau alb gălbui. țesuturile vecine pot avea o colorație normală sau congestiv eritematoasă.

Consistența unei ulcerații este variabilă. Ulcerațiile cronice din cauza infiltratului inflamator din bază pot avea o consistență mai crescută. Ulcerațiile maligne sunt indurate, iar baza lor este prost delimitată spre profunzime. Multe ulcerații, însă nu au consistența modificată fiind suple, elastice.

9. **Atrofia.** Leziunea atrofică este practic o subțiere a epiteliului pe suprafețe mai limitate sau mai extinse. Zonele de atrofie pot fi difuze sau bine delimitate. Uneori sunt ceva mai deprimate decât epiteliul vecin. Prezintă o culoare roșie-roz datorită vascularizației din corion, mai vizibile prin epiteliul subțire.

10. **Leziunile granulare** sunt leziuni de culoare roșie-închis sau roșu viu, cu aspect proliferativ. Suprafața lor prezintă mici proeminențe, proliferări de 1-3 mm diametru și deobicei este mai ridicată decât mucoasa vecină.

11. **Nodulul** este o leziune circumscrisă, proeminentă a mucoasei cu diametrul de la 5 mm la 2 mm. Ea rezultă din împingerea mucoasei înafară de către o masă bine delimitată de țesut subiacent (țesut conjunctiv, țesut glandular, țesut tumoral etc.).

12. **Tumora** este o leziune proliferativă de mărime ce pornește de la nivelul mucoasei, având tendința de creștere fie în afară, fie spre profunzime. Aceste leziuni cuprind *neoplasmele adevărate* cu trăsături histologice specifice și *pseudotumori* cum sunt granulomul piogen, epulisul, etc. Tumorile epiteliale pot fi benigne sau maligne. În general, aspectul clinic nu este suficient pentru

departajarea lor. Cu toate acestea, unele caractere clinice sunt utile ca un prim criteriu de diagnostic diferențial.

Tumorile benigne au în general o suprafață mai regulată și sunt mobile pe planurile profunde. Au un contur mai bine delimitat la palpare.

Tumorile maligne au deseori o suprafață neregulată, ulcerată și tind să fie fixate pe planurile profunde.

Localizarea și durata leziunilor

Sunt elemente importante, alături de aspectul clinic în schițarea unui diagnostic preliminar. *Exemplu*: o erupție veziculară în regiunea posterioară a gurii și orofaringelui poate sugera o herpengină în timp ce o erupție similară în partea anterioară a gurii și gingii este mai semnificativă pentru o stomatită herpetică. Durata și caracterul recidivant al leziunilor pot fi sugestive pentru anumite afecțiuni (cum ar fi aftoza bucală). Dispoziția simetrică indică, de multe ori, un lichen plan.

Histopatologia leziunilor mucoasei

Modificările histologice ale mucoasei rareori pot constitui baza unui diagnostic definitiv, fără o corelație cu leziunile clinice. Ele pot pune în evidență modificări tisulare la nivelul epiteliului și a corionului.

Leziuni histologice ale epiteliului

1. **Hiperkeratoza** este o îngroșare anormală a stratului cornos.

Clinic se traduce printr-o leziune albă a mucoasei care nu poate fi îndepartată prin ștergere. *Gradul de opacitate* al leziunii keratozice este variabil, în funcție de grosimea stratului keratinizat. Ea variază de la un alb-gri opalin, translucid până la un alb intens „ca zăpada". Microscopic putem distinge *ortokeratoza* = îngroșarea stratului cornos fără persistentă nucleilor, *parakeratoza* = îngroșarea stratului cornos cu prezența nucleilor (în stratul exfoliator). Parakeratoza trădează un ritm mitotic mai crescut al epiteliului cu o maturare insuficientă (anormală). Prezența keratozei la nivelul mucoasei bucale este un fapt *anormal* cu excepția zonelor în care ea apare ca o adaptare fiziologică la solicitările mecanice din timpul masticației.

2. **Acantoza** = îngroșarea, creșterea rândurilor stratului spinos de la 7-8 la peste 15 rânduri de celule. Se datorează unui ritm mitotic accelerat, se poate însoți de o joncțiune epitelio conjunctivă neregulată.

3. **Atrofia** este o subțiere de ansamblu a epiteliului produsă, în special, pe seama stratului spinos. Acesta poate prezenta uneori între 2-3 rânduri de celule. Stratul bazal, deși în general în suferință, este prezent.

4. **Spongioza** este o lărgire a spațiilor intercelulare din stratul spinos (edem

intercelular).

5. Acantoliza este o pierdere a coeziunii celulelor din stratul spinos, ce duce la o separare a celulelor între ele. Prin acantoliza se poate ajunge la un clivaj intraepitelial cu formarea unor vezicule sau bule intraepiteliale.

6. Degenerescența hidropică sau vacuolară este o vacuolizare a celulelor din stratul bazal, care apar ca celule „goale", cu aspect clar, cu un nucleu picnotic împins spre periferie sau chiar absent. Acest proces patologic are loc pe arii mai mult sau mai puțin întinse.

7. Papilomatoza (adâncire mare a rețelei papilare) se caracterizează printr-o adâncire de amploare variabilă a prelungirilor interpapilare în corionul subiacent. Acest fenomen dă un aspect de rețea papilară adâncită neregulată. Când acest proces patologic este foarte accentuat avem de-a face cu așa zisa *hiperplazie pseudoepiteliomatoasă*. Prelungirile interpapilare pătrund foarte profund în corion, lăsând impresia unor cordoane celulare ce invadează țesutul subiacent, așa cum se întâmplă în cazul unui carcinom invaziv. Prezența unei membrane bazale intacte și a unor celule normale ca formă, mărime și tinctorialitate departajează diagnosticul. Deseori această modificare este însoțită de acantoză.

8. Atipiile celulare/displazia epitelială

Atipiile celulare sunt modificări celulare izolate ce pot precede apariția carcinomului epitelial. *Displazia* este totalitatea sau suma atipiilor celulare dintr-o leziune epitelială. Pot fi clasificate în displazii ușoare, medii sau severe mergând până la „carcinom în situ" (carcinom intraepitelial) (pentru detalii vezi capitolul leziuni premaligne).

9. Necroza este distrugerea epiteliului și înlocuirea sa cu o masă de țesut amorf; necrotic.

Modificări ale țesutului conjunctiv din corion

1. Infiltratul inflamator reprezintă aglomerările celulare formate din limfocite, plasmocite, histiocite/macrofage și polimorfonucleare, ce pot fi prezente în corion, în cursul anumitor afecțiuni de mucoasă.

Populația celulară din infiltrat este reprezentată diferit în leziunile cronice, unde predomină limfocite, plasmocite și macrofage față de leziunile acute unde predomină polimorfonucleare.

Dispoziția infiltratului este diferită de la o afecțiune la alta. Astfel se poate observa un infiltrat „în bandă" ce bordează joncțiunea epitelio-conjunctivă; infiltrat „difuz" ce cuprinde și straturile profunde ale corionului; infiltrat „focal" aglomerări celulare relativ bine delimitate una de cealaltă; infiltrat „perivascular" dispus în jurul vaselor din corionul profund. Poate fi mai dens, sau mai puțin dens.

2. Fibroza corionului reprezintă multiple aglomerări de fibre de colagen în corion. Este o creștere a numărului acestor fibre care apar foarte aglomerate, cuprind aproape în întregime țesutul conjunctiv subepitelial. Ex. fibroza hydantoinică.

3. Degenerescenta colagenului este o leziune importantă caracterizată printr-o „ștergere" aspectului acestor fibre care apar „coagulate", amorfe. Structura fibroasă normală a corionului este absentă.

4. Hiperplazia vasculară este o creștere a numărului de capilare, care pot apărea dilatate, pline de hematii.

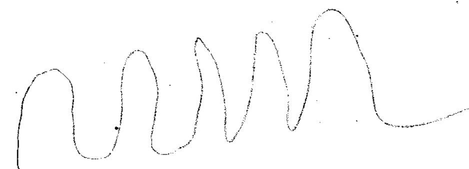
Leziuni de ansamblu ale unui țesut

cel. c fibre

1. Hiperplazia este o creștere în volum a unui țesut datorată, în principal, creșterii numărului de celule și fibre din componenta sa.

vase

2. Hipertrofia este o creștere în volum a unui țesut datorată, în principal, creșterii numărului de vase din structura sa.



VARIAȚII ALE NORMALULUI ȘI ANOMALII DE ETIOLOGIE NECUNOSCUTĂ ALE MUCOASEI

1. Leucoedemul

• Este o modificare de aspect a mucoasei jugale. Ea prezintă un aspect opalin-albicios, ușor plicaturat ca un val translucid. Consistența ei este suplă, elastică, nemodificată.

• Histologic leucoedemul se caracterizează printr-un epiteliu mai gros ca normalul, rețeaua papilară mai proeminentă, celulele stratului spinos apar vacuolizate deoarece conțin o cantitate mai mare de glicogen.

• Leucoedemul apare mai frecvent la populația indiană a Americii de Sud în special la cei ce mestecă frunze de Coca.

2. Pigmentația melanică rasială

• Se datorește prezenței melanocitelor într-o proporție mai mare în porțiunile profunde ale epiteliului.

• Apare în special la persoanele cu piele mai închisă (rasa neagră, indieni) și poate fi observată în ordinea frecvenței pe gingii, palat, mucoasa jugală.

• Ea trebuie deosebită de pigmentațiile de origine endocrină (boala Addison) sau de alte leziuni pigmentare ale mucoasei.

3. Granulațiile Fordyce – glande sebacee –

• Sunt glande sebacee prezente în mod neobișnuit la nivelul mucoasei bucale.

• Clinic se prezintă sub forma unor mici papule alb-gălbui cu diametrul de 1-2 mm dispuse izolat sau în aglomerări uneori foarte dense.

• Histologic prezintă aspectul tubulo-acinos tipic al glandelor sebacee fiind însă lipsite de folicul pilos.

• Apar mai frecvent la nivelul mucoasei jugale sau labiale și nu au semnificație patologică.

4. Adenomatoza labială (cheilita glandulară sau hipertrofia simplă a glandelor salivare mici)

• La expunerea feței interne a buzei mucoasa apare boselată, epiteliul acoperind numeroase formațiuni nodulare mici. Acestea nu sunt altceva decât glande salivare mici mai numeroase și mai proeminente care pot fi palpate ca mici proeminențe submucoase. Nu au semnificație patologică.

5. Limba fisurată

• Este o anomalie foarte frecventă transmisă autozomal dominant. Poate fi considerată de fapt o variantă anatomică a morfologiei limbii neavând conotații patologice.

• Limba prezintă pe fața dorsală numeroase șanțuri sau creste de mărimi variabile. Uneori aceste șanțuri pot apărea și pe marginile limbii care capătă astfel un aspect franjurat. Când volumul limbii este mare marginile sale prezintă amprentele dinților din zonele laterale. Șanturile și fisurile sunt epitelizate, fapt ce le diferențiază de ulcerațiile și eroziunile din anumite afecțiuni de mucoasă.

• Datorită numeroaselor sale anfractuozități, limba fisurată prezintă un mediu ideal pentru staza și multiplicarea bacteriană, astfel încât ea predispune la numeroase infecții superficiale. Foarte frecvent limba fisurată se asociază cu glosita migratorie într-un procent de 20-40 %.

6. Glosita migratorie (limba geografică)

• Este o anomalie de etiologie necunoscută, complet benignă, întâlnită relativ frecvent uneori chiar din primii ani de viață. Clinic se prezintă sub forma unor zone depapilate de culoare roșie, cu contur neregulat, de dimensiuni variabile situate pe fața dorsală sau marginile limbii. Zonele prezintă un contur alb-cenușiu mai reliefat, datorat hiperplaziei sau keratinizării papilelor filiforme și a unor depozite ce le acoperă. În ansamblu leziunea prezintă un aspect de hartă fapt ce i-a dat numele de limbă geografică. Forma, mărimea și dispoziția acestor zone e schimbătoare în timp. Uneori poate fi foarte accentuată, alteori poate dispărea aproape complet.

• Leziunile se însoțesc uneori de descuamări epiteliale.

• Leziunile sunt în general asimptomatice rareori putându-se irita și crea astfel o stare de discomfort pacienților. Aceștia se plâng ocazional de usturimi la alimentele condimentate sau acide.

• Glosita migratorie se poate asocia cu limba fisurată într-un procent de până la 40%.

• **Etiologia** afecțiunii este necunoscută. Au fost incriminați factori psiho-somatici precum și o tendință de apariție familiară.

• **Histologic** se pot observa :

1. - o atrofie epitelială cu tendință de descuamare a straturilor superficiale
2. - aplatizarea rețelei papilare
3. - inflamație cronică nespecifică în corion

• Natura și evoluția afecțiunii sunt complet benigne.

• Importanța cunoașterii sale constă în diagnosticul diferențial care trebuie

făcut cu alte afecțiuni cu aspect asemănător (candidoza cronică, anemii, lichen plan, eritro-leucoplazie etc.).

7. Limba saburală și limba piloasă

• La persoanele sănătoase pe fața dorsală a limbii apare un foarte subțire depozit fiziologic format din celule descuamate, resturi alimentare și microorganisme. Mișcările limbii și fluxul salivar îndepărtează însă permanent depozitul format.

• Această autocurățire a limbii diminuează însă în stările febrile, afecțiuni ale tubului digestiv, exces de fumat sau leziuni ale mucoasei bucale care stânjenesc mișcările limbii. Toate aceste cauze precum și reducerea ocazională a fluxului salivar pot favoriza apariția unor depozite mai consistente pe fața dorsală a limbii ce dau naștere la așa numita limbă saburală (sau încărcată). Această stare este de cele mai multe ori tranzitorie aspectul sabural dispărând după revenirea pacienților la normal. Uneori însă persistența sa mai îndelungată poate favoriza o hiperplazie și o hiperkeratinizare a papilelor linguale cunoscută sub numele de limbă piloasă (albă sau neagră). Colorația sa este variabilă de la alb-gălbui la cafeniu sau brun-închis,iar dispoziția acestor modificări este în cele 2/3 posterioare a feței dorsale a limbii. Pe lângă cauzele amintite mai sus, în apariția limbii piloase au fost incriminate:

- cauzele generatoare de leucoplazii
- fumatul
- diverși factori iritativi locali
- tulburarea echilibrului florei microbiene locale.

• Limba neagră piloasă apare frecvent în urma unor tratamente locale cu antibiotice care pot favoriza dezvoltarea unor germeni anaerobi producători de pigment. În același timp, aspectul brun-închis poate fi datorat și oxidării keratinei de pe papilele filiforme hiperplazice.

• Afecțiunea odată apărută se poate autoîntreține; datorită suprafeței sale neregulate și numeroaselor sale interstiții, fisuri, neregularități, constituie un bun mediu pentru dezvoltarea germenilor anaerobi. Până în prezent nu a putut fi identificat un anumit germen specific incriminat în apariția limbii piloase. De multe ori apariția ei nu poate fi legată de o cauză anume, unii specialiști considerând-o de cauză idiopatică.

• Tratamentul limbii piloase este în general nesatisfăcător. Atunci când pot fi decelați factorii cauzali amintiți mai sus eliminarea lor duce la dispariția modificărilor. Deseori însă cauzele apariției fiind necunoscute este necesar un tratament local. Au fost recomandate tratamente locale cu :

- antiseptice: clorhexidină, violet de gențiana
- substanțe mucolitice
- keratolitice - acid salicilic 5-10 %.

• O metodă folosită frecvent este cauterizarea superficială a suprafeț hiperplazice și raclarea cu chiureta.

• Uneori limba piloasă poate persista un număr de ani cu toate tratamen efectuate sau poate dispărea spontan.

8. Glosita mediană romboidală

• Este o anomalie congenitală sau o variantă structurală.

• Se prezintă sub forma unei mici proeminențe rotunde sau ovalare sit în 1/3 posterioară a fiței dorsale a limbii înaintea sau la vârful V-ului lingua

• Suprafața sa este netedă sau boselată, fără papile.

• Este de culoare mai roșie și în general asimptomatică.

• Uneori zona poate fi plată, nereliefată. Este considerată de unii specialișt un rest al tuberculului impar, structură embrionară ce contribuie la formarea lim

• Uneori glosita romboidală este confundată cu o leziune tumorală sau c formă candidoză cronică.

• Histologic leziunea prezintă un tablou nespecific caracterizat prin :
  - hiperplazie epitelială marcată;
  - inflamație cronică nespecifică în corion.

Tratamentul va fi antifungic în caz de examen micologic pozitiv.

9. Varicele sublinguale

• Sunt anomalii venoase ce se prezintă sub forma unor traiecte dilata sinoase, proeminente situate pe fața ventrală a limbii mai ales la pacienții mai vârstă. Situate imediat sub mucoasă, varicele sublinguale pot fi atinse în curs unor manevre stomatologice, dând naștere uneori la sângerări importante.

10. Angiomatoza limbii

• Sunt anomalii venoase situate de această dată pe fața dorsală a limbii. Ap sub forma unor mici vase proeminente de formă rotundă sau ovalară, colorație roșie-violacee, ce dau limbii un aspect „pătat" cu o suprafa neregulată. Uneori au o culare rozată, translucidă când sunt produse de ectaz ale vaselor limfatice. Atunci când produce sângerări necesită tratament pr electrocauterizare.

11. Hiperplazia foliculilor limfatici din amigdala linguală

• Acești foliculi limfatici apar ca mici mase proeminente, rotunde sau oval de cca. 4-5 diametru, situate la baza limbii sau spre plica gloso amigdaliană. A o colorație și consistență normală; numărul lor este variabil, la fel și dispoziți Deseori sunt confundați cu procese tumorale. Nu necesită tratament.

LEZIUNI CU POTENȚIAL DE MALIGNIZARE ȘI PRECANCERUL MUCOASEI BUCALE

I. Considerații generale

Apariția carcinomului de mucoasă este uneori precedată de o serie de leziuni care pot exista ca atare o perioadă mai scurtă sau mai lungă de timp (luni, ani). Aceste leziuni se prezintă fie sub forma unor placarde sau zone keratozice albicioase numite leucoplazii, fie sub forma unor zone roșii atrofice sau erozive. Uneori leziunile prezintă un aspect combinat eritro-leucoplazic. În același timp însă carcinomul poate apărea și pe suprafața altor leziuni de mucoasă ca lichenul plan, candidoza cronică, fibroza submucoasă etc. Astfel se conturează două grupe de afecțiuni cu risc crescut de transformare malignă; diferența dintre ele constă în rata și intervalul de timp în care această malignizare se poate produce. Cele două grupe sunt: afecțiuni premaligne și afecțiuni cu potențial de malignizare.

Leziune premalignă

Este o alterare tisulară care evoluează obligatoriu spre cancer. Singurele leziuni recunoscute de OMS ca cert premaligne sunt:

- Eritroplazia
- Papilomatoza orală

Leziuni cu potențial de malignizare

Sunt leziuni care deși nu evoluează în mod obligatoriu spre cancer, prezintă totuși un risc degenerativ crescut, apreciat variabil de la o leziune la alta. În această categorie sunt incluse:

- Leucoplazia
- Candidoza cronică
- Lichenul plan bucal
- Fibroza submucoasă

Pentru o mai bună înțelegere a acestor două grupe de afecțiuni sunt necesare câteva precizări de ordin histologic și clinic.

II. Displaziile epiteliale și carcinomul „in situ"

Atunci când apariția carcinomului este precedată de vreo leziune epitelială, această leziune poate prezenta anumite modificări celulare sugestive pentru o eventuală transformare malignă.

Modificările celulare individuale se numesc *atipii.*

Displazia este totalitatea sau suma atipiilor celulare dintr-o leziune epitelială.

Gradul de displazie a unei leziuni reflectă gradul de modificare a țesutului în trecerea sa spre o eventuală transformare malignă.

Displazia este de fapt o tulburare de creștere și maturare a epiteliului ca urmare a alterării metabolismului unor grupuri de celule pe arii mai mult sau mai puțin întinse.

Schimbările care pot fi incluse în rândul atipiilor epiteliale sunt :

a) ***nuclei măriți de volum*** - modificarea raportului nucleo-citoplasmatic;
b) ***hipercromatism nuclear*** (creșterea tinctorialității nucleului prin fixarea mai accentuată a colorantului);
c) ***modificarea formei nucleului;***
d) ***pleomorfism nuclear*** (variații de formă, mărime și tinctorialitate);
e) ***număr crescut de mitoze;***
f) ***mitoze anormale, atipice;***
g) ***prezența mitozelor*** în straturile superioare ale epiteliului;
h) ***prezența mai multor rânduri de celule cu aspect bazaloid*** (asemănător cu celulele bazale);
i) ***stratificare epitelială neregulată;***
j) ***pleomorfism celular*** (celule cu forme anormale, mărime variabilă „bizarerii celulare")
k) ***keratinizări de celule*** sau grupuri de celule izolate în stratul spinos (diskeratoză) cu formare de perle epiteliale;
l) ***reducerea coeziunii celulare*** (spongioză);
m) ***adâncirea crestelor interpapilare.***

Multe din aceste schimbări morfologice se datoresc aneuploidiei și heterogenicității kariotipului ce derivă din aceasta. De exemplu : creșterea mărimii și hipercromatismul nuclear pot fi rezultatul creșterii numărului de cromozomi în timp ce pleomorfismul și tulburările de maturare celulară se datorează selectării și multiplicării exagerate a unor clone celulare care scapă de sub controlul factorilor supresori ai diviziunii celulare.

Bineînțeles că nu toate atipiile menționate mai sus sunt obligatoriu vizibile la aceeași leziune. De menționat de asemenea că unele atipii celulare în general de grade minore, sunt deseori prezente în afecțiunile inflamatorii. De asemenea lichenul plan sau candidozele cronice pot prezenta unele displazii epiteliale.

Relația existentă între diferitele grade de displazie epitelială și o eventuală malignizare a leziunii nu este până în prezent complet elucidată.

În consecință nu a fost posibil să se elaboreze vreo schemă de gradare a

displaziilor care să ofere un rezultat cu caracter prognostic concret.

Se consideră totuși că leziunile cu grad mic de displazie nu prezintă un risc major de malignizare ce excepția celor situate în așa zisele ***zone de maxim risc ale cavității bucale***:

- ***planșeul bucal și fața ventrală a limbii***
- ***palatul moale***
- ***pilierul anterior amigdalian și plica gloso epiglotică*** (deci zona istmului faringian).

Cercetări epidemiologice numeroase au dovedit că leziunile situate la aceste nivele, chiar dacă prezintă numai grade ușoare sau medii de displazie, prezintă o rată mai crescută de malignizare, decât cele similare situate în alte zone ale cavității bucale. O explicație a acestor constatări poate fi și faptul că mucoasa acestor zone este mai subțire, mai sensibilă, nu prezintă o keratinizare „fiziologică", prezintă o rețea papilară ștearsă și un grad mai redus de infiltrat imunitar fiziologic.

Dintre multiplele încercări de clasificare a displaziilor s-a impus prin simplitatea ei clasificarea propusă de ***BANOCZY și CSIBA 1976*** care clasifică displaziile în:

- ușoare - 1-2 atipii
- medii - 2-4 atipii
- severe - peste 4 atipii observate

III. Leziuni premaligne

1. Eritroplazia (Maladia Bowen)

Este o leziune rară considerată cert premalignă.

Denumirea ei este folosită prin analogie cu leucoplazia pentru a defini o leziune de mucoasă de culoare roșie vie, catifelată care nu poate fi încadrată în nici o altă afecțiune bine definită a mucoasei.

Etiologie - posibil factorii cauzali ai neoplasmelor sunt răspunzători și de apariția eritroplaziei. Apare mai frecvent la marii fumători și băutori în special în decada 50-70 de ani. Sexul masculin este mai interesat 3/4 din bolnavi.

Mashberg 1972 o consideră ca cea mai frecventă formă de debut asimptomatică de carcinom de mucoasă. El consideră leziunea ca fiind modificarea cea mai timpurie care semnalează prezența malignizării în special în zonele de maxim risc ale cavității bucale. Ea apare înaintea ulcerației, indurării și durerii la nivelul leziunii.

Aspect clinic - Eritroplazia poate apărea fie în asociere cu leucoplazia generând forma clinică de „leucoplazie pătată" (sau eritro-leucoplazie).

Atunci când apare ca atare, eritroplazia îmbracă două forme clinice:

a. Forma granulară - apare ca zone roșii-vii, catifelate cu suprafață neregulată, granulară, cu contur neregulat dar bine delimitat față de muco[a]
vecină. Pe suprafața sa pot apărea mici insule keratozice diseminate.

b. Forma atrofică - se prezintă ca o suprafață de mucoasă atrofică, culoare roșie-intensă, denivelată față de planul epiteliului vecin. Marginile s[...] deși neregulate sunt totuși bine definite înconjurând zone de mucoasă norm[...] (insule de mucoasă). Suprafața sa este netedă; uneori zonele de atrofie po[...] asociate cu zone granulare, dând leziunii un aspect mixt atrofico-granu[...] Leziunile sunt în general suple.

Aspect histologic - După Mashberg 90% din leziuni prezintă aspect carcinom „in situ" sau carcinom microinvaziv, iar 10 % format din displazi[...] grad mediu sau moderat.

- Epiteliul modificat fundamental, apare atrofic sau papilomatos c[...] joncțiune epitelio conjunctivă foarte neregulată. Arhitectonica epitelială [...] compromisă datorită gradului înalt de displazie care interesează toate stratu[...]
- Corionul prezintă un infiltrat inflamator dens și o accentuar[...] vascularizației. Atunci când histologic leziunea este un carcinom „in s[...] membrana bazală este intactă.

Diagnosticul diferențial - Aspectul clinic al eritroplaziei este uneori de[...] de asemănător cu *candidoza cronică* sau cu *stomatitele infecțioase* de div[...] naturi în faza lor acută.

- *Lichenul plan acut* forma atrofico-erozivă poate îmbrăca uneori o fo[...] clinică asemănătoare.
- Eritroplazia trebuie diferențiată de *reacții alergice de contact* și de *fo[...] maculară a sarcomului Kaposi*.

Un element de orientare a diagnosticului este faptul că eritroplazia a[...] mai frecvent în zonele de „maxim risc" ale mucoasei bucale sau în regi[...] retromolară, iar pacientul prezintă expuneri la factori de risc (fumat, al[...] etc.). Diagnosticul definitiv se face printr-un examen biopsic. Ori de cât[...] suspectăm o leziune bucală a fi eritroplazie, examenul clinic trebuie făc[...] maximă atenție pentru a nu scăpa o a doua posibilă leziune, dată fiind ten[...] de apariție multicentrică a carcinomului de mucoasă.

Tratamentul leziunilor este același cu al unui carcinom cu evoluți[...] suprafață. Se indică extirparea chirurgicală în limite de siguranță, asociat[...] radio sau chimioterapie, electrocoagularea, chirurgia cu laser.

Papilomatoza orală floridă (P.O.F.)

Este o afecțiune rară, cuprinsă în grupul afecțiunilor premaligne; rata [...] malignizare este însă mai mică decât a eritroplaziei. Este considerată o disp[...] precanceroasă quasi obligatorie.

Etiologie - este necunoscută; posibil virală. Paralel sunt impl[...]

tabagismul şi factorii iritativi locali. Este mai afectat sexul masculin de vârstă mijlocie şi înaintată (peste 50 de ani).

Aspectul clinic

- leziunea se prezintă sub forma unor placarde verucos proliferative, de culoare albă-cenuşie sau rozată,
- alteori leziunea este alcătuită din „buchete" papilomatoase, verucoase ce confluează în placarde reliefate,
- suprafaţa sa prezintă grade de keratinizare variabile,
- leziunea are o consistenţă suplă,
- are o evoluţie în suprafaţă cu tendinţă de extindere lentă,
- este foarte asemănătoare cu carcinomul verucos, cu care unii specialişti o şi identifică.

Localizarea de predilecţie este mucoasa jugală, gingiile şi palatul dur, spre deosebire de carcinomul verucos care are sediul de predilecţie limba şi planşeul bucal. Uneori se poate asocia cu leziuni lichenicne sau leucoplazie.

Aspect histologic

- leziunea prezintă grade diferite de displazie în funcţie de zonele examinate şi de momentul când a fost diagnosticată;
- aspectul clinic de cele mai multe ori nu este concordant cu cel histologic;
- după ***Chomette*** şi ***Gorlin*** leziunea prezintă trei grade de displazie (fig. 18):

Gradul I - hiperplazie epitelială;
- displazie uşoară sau medie;
- joncţiunea epitelio conjunctivă regulată, liniară;

Gradul II - hiperplazie epitelială;
- displazie moderată sau severă fără celule maligne;
- joncţiune epitelio conjunctivă neregulată, adâncită, aspect de papilomatoză;
- membrana bazală intactă.

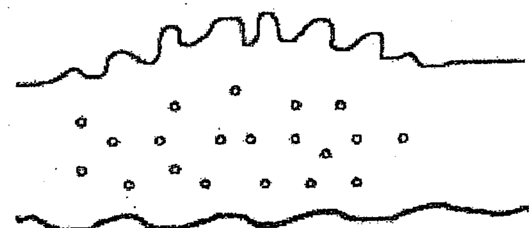
Gradul III - celule net maligne;
- carcinom „in situ",
- apoi carcinom invaziv ***chiar dacă aspectul clinic nu s-a modificat.***

Aceste trei stadii evolutive apar deseori intricate în cadrul aceleiaşi leziuni.

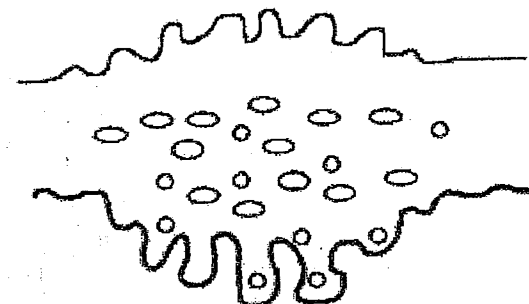
Din cauza acestei structuri histologice neomogene precum şi din cauza întinderii leziunii, evaluarea sa anatomo-patologică este dificilă.

După ***Medina şi colab. 1985*** 20% din leziuni conţin deja focare carcinomatoase.

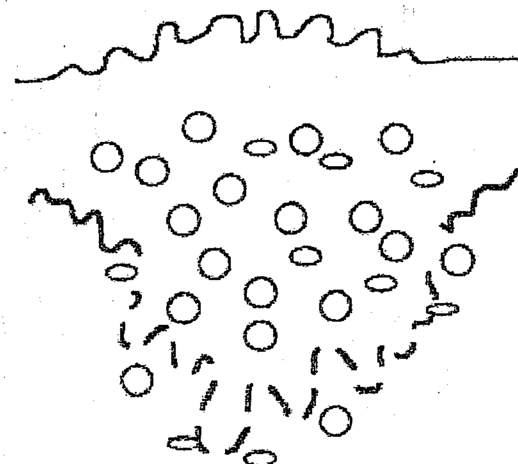
Evoluţia leziunii este către carcinom; durata însă este variabilă. Uneori după ani de stagnare aparentă leziunea suferă o malignizare „explozivă" în focare multiple.



gr .I



gr .II



gr .III

Fig. 18 Clasificarea papilomatozei orale după Chormette şi Gorlin

Tratamentul este chirurgical și chimioterapic. Leziunea este *foarte recidivantă* obligând la exereze largi în suprafață și la cure chimioterapice de lungă durată.

IV. Leziuni cu potențial de malignizare

• **Leziunile cu potențial de malignizare** (numite de unii autori și precanceroase) au fost definite ca „*un țesut modificat histologic, în care cancerul este mai probabil să apară decât în țesutul simetric neafectat*". Exemplu: leucoplazia.

• **Stările precanceroase** au fost definite ca fiind *„o stare patologică generalizată ce se asociază mai frecvent cu cancerul"*. Din a doua categorie fac parte lichenul plan bucal, fibroza submucoasă, disfagia sideropenică (Sindromul Plummer-Vinsont sau Parterson-Kelly), candidoza bucală cronică.

Pentru a simplifica descrierea leziunii și pentru a evita confuzia unor definiții prea sofisticate ne vom rezuma să descriem într-un singur grup toate aceste leziuni cu potențial de malignizare, diferit de la una la alta.

Leucoplazia bucală

a. Definiție, terminologie, clasificare

Faptul că leucoplazia poate preceda uneori apariția cancerului de mucoasă sau poate suferi malignizări, a făcut specialiștii să o considere ca o stare precanceroasă sau să o lege etiologic de acesta; în plus procentele de malignizare publicate de statisticile anilor 1940-1960 erau foarte mari, deoarece în categoria „leucoplazii" erau incluse și alte afecțiuni ale mucoasei cu manifestări similare (de ex.: sifilisul terțiar). Aceste afecțiuni furnizau la rândul lor un procent de transformare malignă.

Treptat printr-o mai bună cunoaștere a acestor afecțiuni termenul inițial de leucoplazie s-a restrâns considerabil devenind dintr-o entitate patologică de sine stătătoare un simptom sau o formă lezională în cadrul diferitelor boli. Astfel într-un material metodologic publicat de O.M.S. în 1978 leucoplazia este *definită* astfel: ***„o pată sau placă albă nu mai mică de 5 mm diametrul care nu poate fi înlăturată prin ștergere și care nu poate fi clasificată în nici o altă boală diagnosticabilă".***

Mai mult într-un seminar internațional cu aceeași temă ținut în 1983 s-a sugerat a se evita folosirea termenului de leucoplazie în cazul unei etiologii cunoscute, cu excepția celei tabacice.

În prezent termenul de „leucoplazie" trebuie folosit numai în sens clinic definind o îngroșare a mucoasei printr-un proces de hiperkeratoză.

În sens patologic el trebuie folosit numai în cazul keratozelor tabacice sau a celor idiopatice. În acest fel din categoria leucoplaziilor au fost excluse de la

început toate afecțiunile ce prezintă clinic, leziuni keratozice și toate keratozele produse de factori bine cunoscuți.

Prognosticul leziunilor a contribuit și el la această departajare, întrucât o bună parte din aceste keratoze au o evoluție benignă nefiind deci leziuni cu potențial de malignizare.

În concluzie după Axell și colab. 1984 pot fi identificate 4 grupe de leziuni albe-keratozice:

1) Acelea ce apar în cadrul unor boli cunoscute ca:
- lichenul plan
- lupusul eritematos
- sifilisul secundar
- candidoza cronică
- sindromul H.I.V.
- viroze ale mucoasei
- genodermatoze.

2) Keratoze asociate cu sau datorate folosirii tutunului (keratoze tabacice).

3) Keratoze de cauze locale precise: traume locale, reacții locale la materiale dentare sau medicamente, keratoze ocupaționale, obiceiuri vicioase, etc.

4) Keratoze idiopatice

Acestea din urmă sunt considerate leucoplazii propriu-zise și constituie afecțiuni cu potențial de malignizare sau chiar premaligne.

b. Incidența, vârsta, sexul

Frecvența leucoplaziilor definite ca mai sus este greu de apreciat în rândul populației. Ea depinde semnificativ de metodologia de studiu folosită, de aria geografică studiată, de obiceiurile populației studiate, etc.

De exemplu: pe un lot de peste 20.000 de persoane examinate în Suedia s-a observat o prevalență de 0.7-24.8 %. Cifra de 0.7 % este valabilă dacă se aveau în vedere numai leziunile așa cum au fost definite mai sus, iar cifra de 24.8 % era valabilă dacă se includeau toate keratozele iritative, tabacice, candidozice etc. Pentru India cifrele indicau o incidență de 0.4-17% .

Vârsta: leziunea apare mai frecvent la peste 40 de ani iar sexul masculin este ceva mai interesat în zonele Europei și Statelor Unite.

c. Etiologie

În afara leucoplaziei idiopatice, există câțiva factori incriminanți în apariția ei:

Fumatul este cauza cea mai frecventă a leucoplaziilor. Atât cantitatea de tutun consumată zilnic cât și numărul de ani de fumat au o egală importanță în apariția leziunii. Asocierea fumatului cu *consumul cronic de alcool* crește semnificativ acțiunea primului factor. Deși fumatul este principalul factor

etiologic, există anumite forme de keratoze tabacice care nu sunt incluse în grupa leucoplaziilor. De exemplu *stomatita nicotinică* este o keratoză difuză, extinsă, cu evoluție benignă, uneori reversibilă, ce nu constituie o leziune cu potențial de malignizare.

Mestecatul de tutun singur sau asociat cu nuca de betel obicei întâlnit frecvent în India sau Sud Estul Asiei este un alt factor etiologic bine cunoscut.

Iritațiile mecanice cronice (dinții ascuțiți, malpoziționați, resturi radiculare, proteze incorecte etc) pot produce ele însele keratoze reacționale. Ele pot constitui însă un foarte periculos ***factor carcinogenetic*** în asociere cu alți promotori ai transformării maligne.

Rolul Candidei Albicans în etiologia afecțiunii este insuficient precizat. Este dificil de spus dacă microorganismul favorizează apariția leucoplaziei sau aceasta este colonizată secundar cu Candida, ca urmare a unei tulburări imunitare locale. Infecțiile cronice cu Candida în asociere cu fumatul și/sau uneori cu un deficit de fier au oricum un rol sinergic în malignizarea leziunilor. Este cunoscut faptul că speciile de Candida pot sintetiza nitrozamine care pot activa diverși protooncogeni ce favorizează transformarea malignă.

d. Aspect clinic

Leucoplazia se prezintă sub forma unor plăci albe sidefii situate oriunde în cavitatea bucală, având mărimi de la 0,5cm² până la leziuni extinse pe aproape toată suprafața mucoasei (leucoplazie panorală).

Suprafața leziunilor este în general rugoasă, brăzdată de șanțuri sau fisuri superficiale. Rareori prezintă un aspect neted. Leucoplazia poate apărea ca o leziune keratozică unică localizată sau difuză sau sub formă de leziuni multiple ce se pot extinde uneori spre orofaringe sau spre palatul moale.

În general nu prezintă o dispoziție simetrică. Aspectele variate ale leziunii au determinat autorii să propună o serie de clasificări. Astfel Sugar și Banoczy 1957, 1959 descriu trei tipuri de leucoplazii:

TIP I - leucoplazia simplex - arii placarde de mucoasă keratinizată;

TIP II - leucoplazia verucoasă - proliferări verucoase;

TIP III - leucoplazia erozivă - leziuni keratozice albe alternând cu zone eritematoase și eroziuni.

Pindborg și colab. 1963 propun o clasificare remarcabilă prin simplitatea ei devenită deja clasică și acceptată și de O.M.S. 1978:

I. Leucoplazie omogenă - zone de keratinizare cu aspect uniform, netede sau rugoase.

II. Leucoplazie pătată - corespunde leucoplaziei erozive. Se prezintă ca zone keratozice intricate cu zone atrofice erozive de culoare roșie care dau în ansamblu leziunii un aspect „pătat".

zone keratozice + zone atrofice

Histologic leucoplazia pătată se poate asocia în procent de peste 50% cu displazii de grade diferite. Foarte frecvent leucoplazia pătată se asociază cu Candida fapt ce a făcut să mai fie numită și „leucoplazie candidozică".

Axell și colab. 1984 propun o nouă clasificare, mai cuprinzătoare, care este în prezent ultima acceptată de O.M.S.

I. Leucoplazie omogenă - definită ca mai sus

II. Leucoplazie neomogenă cuprinde :

corespund leucoplaziei pătrate

1. Eritro-leucoplazie
- leziune albă ce include și zone eritematoase.

2. Leucoplazie nodulară
- o leziune reliefată, cu aspect granular sau nodular ce prezintă mici proeminențe roșii sau albe.

3. Leucoplazie verucoasă
- o leziune exofitică cu aspect verucos sau papilomatos.

Leucoplazia omogenă este mult mai des întâlnită ca cea pătată și prezintă un risc mai redus de malignizare. Clinic pot fi observate multiple forme de trecere între leucoplazia omogenă și cea pătată.

e. Simptomatologie

Formele omogene sunt de cele mai multe ori asimptomatice deseori fiind descoperite întâmplător la un control stomatologic.

Formele pătate datorită zonelor atrofice sau erozive pot genera senzație de jenă, usturime sau arsuri în special la alimentele condimentate sau acide.

f. Localizarea leziunilor

Localizarea leziunilor prezintă o importanță deosebită. De cele mai multe ori leucoplaziile apar retrocomisural sau pe mucoasa jugală.

O importanță deosebită prezintă leziunile situate la nivelul feței ventrale a limbii și planșeului bucal deci în „zonele de maxim risc". Unii specialiști (Kramer și colab. 1978) consideră leziunile situate în aceste zone ca un tip particular de leucoplazie denumită „***keratoză sublinguală***" caracterizat printr-o rată mai mare de malignizare într-un timp relativ scurt.

O formă particulară de keratoză întâlnită la nivelul palatului dur este ***stomatita nicotinică*** (leucokeratosis nicotina palati). Se prezintă sub forma unei keratinizări difuze, generalizate a palatului dur și mucoasei alveolare, pe suprafața cărcia se observă ca mici puncte roșii orificiile de deschidere ale glandelor salivare mici. Nu este o leziune premalignă, evoluția ei fiind benignă și eventual reversibilă.

g. Aspect histologic

Tabloul histologic al leucoplaziei poate prezenta un aspect variabil de la simpla keratinizare fără atipii celulare, la diferite grade de displazie epitelială și terminând cu carcinomul „in situ" sau chiar carcinom invaziv.

Astfel în mod obișnuit putem observa:

- diferite grade de hiperorto sau hiperparakeratoză uneori importante ce pot alterna cu zone de atrofie.
- acantoză de grade variabile.
- displazii epiteliale de asemenea de grade diferite de la simple atipii celulare izolate la carcinom „in situ".
- joncțiune epitelio-conjunctivă neregulată uneori papilomatoasă alteori prezentând zone normale.
- corionul subiacent poate prezenta grade diferite de infiltrat inflamator cronic, infiltrat ce crește proporțional cu gradul de displazie al epiteliului. Delimitarea microvascularizației din corion împreună cu modificarea populației celulare din infiltrat sunt considerate de unii specialiști ca elemente suplimentare de definire a gradului de displazie a leziunii.

Un element histologic important în prognosticul leziunii este tipul de keratinizare.

- Pe baza unor observații clinice s-a constatat că evoluția spre carcinom are loc mai frecvent în leucoplaziile cu parakeratoză decât în cele cu ortokeratoză (Cahn și colab., Banoczy și Csiba);

- De asemenea s-a constatat că grefarea Candidei are loc cu precădere pe leziunile cu parakeratoză fapt ce ar putea explica tendința mai frecventă de malignizare a leziunilor infectate cu acest microorganism.

h. Diagnosticul diferențial

Se va face în principiu cu toate afecțiunile ce prezintă clinic leziuni keratozice sau cu keratozele „reacționale" ca răspuns la diverși factori iritativi. Din totalitatea acestor afecțiuni câteva ocupă un loc aparte :

- maladia Bowen și carcinomul epitelial sunt primele care trebuie eliminate la un diagnostic diferențial dată fiind gravitatea lor. Deseori o leucoplazie pătată este greu de diferențiat de o eritroplazie, întrucât ambele pot prezenta zone roșii atrofice sau erozive și zone albe keratozice. Prezența unor astfel de leziuni în zonele „de maxim risc" trebuie să ne sugereze imediat posibilitatea unei displazii epiteliale grave sau a unui carcinom de aspect atipic. Diagnosticul histologic completează bilanțul leziunii și sugerează și căile de abordare terapeutică a leziunii.

- formele verucoase proliferative de leucoplazii vor fi departajate de o *papilomatoză orală* sau *de un carcinom* verucos leziuni uneori foarte asemănătoare clinic.

- lichenul plan bucal prin frecvența sa și prin formele clinice kerato uneori foarte întinse, poate îmbrăca deseori aspectul de leucoplazie. Elemen de diferențiere sunt dispoziția simetrică a leziunilor în peste 95% din cazu dispoziția caracteristică a keratinei în placardele de leucoplazie. Mai greu diferențiat sunt însă leziunile asimetrice (4-6%) sau leziunile extinse de pe dorsală a limbii la un lichen cu evoluție îndelungată. În această situație exam histo-patologic este singurul în măsură să diferențieze cele două maladii.

- genodermatozele: nervul alb spongios, diskeratoza benignă intraepitel (Wittkop-Salman), diskeratoza foliculară Darier etc. sunt afecțiuni rare în cărora o anamneză și un examen clinic atent împreună cu examenul biop departajează diagnosticul.

- Candidoza cronică creează uneori dificultăți de diagnostic. Sunt situ când examenul microbiologic trebuie completat cu examenul histologic colorații speciale (P.A.S.) pentru precizarea afecțiunii.

- leucoplazia păroasă (hairy leucoplakia) din cadrul sindroamelor imunodeficiență (H.I.V., limfoame).

i. Riscul degenerativ al leucoplaziei

Dintre toate leziunile keratozice ale cavității bucale, leucoplazia a socotită ca având cel mai mare potențial de malignizare. Acest potențial evaluat de statisticile recente la 3-6% cu valori extreme de la 0.1 la 20% p perioadă de observație de la 1 la 30 de ani. Aceste variații se datoresc prob metodologiei diferite de încadrare a leziunii, naturii diferite a pieselor studi sediului diferit de unde au fost prelevate biopsiile precum și unor particulari ale grupelor de populație pe care s-au făcut cercetările.

Există câteva trăsături care sugerează un risc mai crescut transformare malignă a leucoplaziilor:

1. Absența factorilor etiologici (leucoplaziile idiopatice).
2. Localizarea lor în „zonele de maxim risc" ale cavității bucale (planș fața ventrală a limbii, zona pilierilor amigdalieni). Peste 40% din leucoplaz situate în aceste zone prezintă displazii epiteliale.
3. Tipul clinic „neomogen" sau leucoplazia „pătată". După Banoczy 25. din totalul leucoplaziilor pătate urmărite au suferit malignizări.
4. Prezența displaziilor epiteliale - deși gradul de diplazie nu are o valo prognostică certă, se pare că există totuși o corelație între gradul de severitate acestora și dezvoltarea ulterioară a unui carcinom.
5. Sexul feminin este mai expus la astfel de transformări.

Din toți factorii menționați mai sus, prezența displaziilor epiteliale pare fie cel mai important indicator al potențialului de malignizare. Cu toate acest

așa cum s-a menționat, transformarea carcinomatoasă poate avea loc și pe leziuni cu grade minime de displazie.

În plus mai pot fi enunțate câteva fapte de observație legate de malignizarea leucoplaziilor:

• Aspectul clinic nu este un indiciu concludent pentru gravitatea alterărilor microscopice (nu există o concordanță clinico histologică) leziuni clinic considerate carcinoame erau histologic benigne și invers leucoplazii simple s-au dovedit a fi carcinoame microinvazive.

• Există un procent cert de leucoplazii care regresează spontan sau după tratamente antiinflamatorii banale. Acest fapt susține observația că există o „fază reversibilă" în evoluția unei leucoplazii cu displazii ușoare sau chiar medii. 1/3 din leziunile observate de Silverman și colab. au regresat complet după 2 ani de urmărire.

• Se poate presupune existența unui „status favorizant" la nivelul mucoasei bucale care explică nu numai caracterul recidivant al unor leziuni tratate ci mai mult o tendință de apariție multicentrică a leziunilor premaligne, asemănătoare cu a carcinomului.

• În lumina acestei observații se poate considera că anumite leucoplazii idiopatice ar putea fi de fapt faze timpurii ale unui neoplasm în evoluție. Astfel după cum afirma Boone și colab. 1991 „procesul neoplazic este unul și același; el începe în epiteliu ca o displazie medie, trece progresiv la o displazie severă iar în final invadează țesuturile trecând prin membrana bazală".

• Un rol aparte în favorizarea acestui proces îl are prezența Candidei la nivelul leziunilor. La fel de bine însă colonizarea microorganismului poate fi consecința unei alterări imunitare la nivel local.

j. Tratament

Prima direcție terapeutică este eliminarea tuturor factorilor cauzali, atunci când pot fi observați: spine iritative, materiale dentare neadecvate, iritații chimice, etc.

În cazul leucoplaziilor tabacice, abandonarea sau reducerea fumatului poate duce la dispariția leziunii.

Tratamentul Candidozei cronice va fi efectuat atunci când examenul micologic confirmă prezența microorganismului la nivelul leziunii.

Examenul biopsic este obligatoriu înainte de începerea oricărui tratament. El trebuie să stabilească gradul de displazie a leziunii sau să elimine prezența unui carcinom.

În cazul displaziilor medii sau severe, tratamentul trebuie instituit imediat. În cazul displaziilor ușoare tratamentul va fi efectuat în funcție de zona în care se află leziunea. În cazul leziunilor din zonele de „maxim risc" el va fi ca și

pentru displaziile medii sau grave. Unii specialiști recomandă tratamentul oricărui tip de leucoplazie, dacă aceasta nu dispare după eliminarea factorilor presupuși cauzali, indiferent de prezența sau absența displaziilor. Sunt situații în care chiar dacă tratamentul este necesar este greu de instituit, cum este cazul leucoplaziilor foarte extinse (3-4) zone diferite ale cavității bucale. În opinia noastră etapele unui astfel de tratament ar fi următoarele:

1. PRIMUL BILANȚ

a) Anamneza, examenul general, antecedente personale patologice, obiceiuri asociate, factori de risc fumat, alcool, infecții asociate, etc., examenul local:

b) Examene paraclinice (hematologic, biochimic, microbiologic).

c) Decelarea unor factori etiologici posibili.

d) Eliminarea factorilor presupuși cauzali.

e) Tratament preliminar:

- antiinflamator local; antimicrobian, antimicotic, timp de circa 2 săptămâni.

2. AL DOILEA BILANȚ

a) Reevaluarea clinică a leziunii (dimensiune, aspect clinic, modificarea, ameliorarea aspectului inițial, ameliorarea simptomatologiei subiective sau aspect nemodificat);

b) Biopsie - pentru stabilirea diagnosticului final, a diagnosticului diferențial, a gradului de displazie, eliminarea unei malignități.

3. ALEGEREA TRATAMENTULUI DEFINITIV

Se va face în funcție de sediul, mărimea, forma clinică a leziunii și gradul de displazie existent. Au fost preconizate:

1. - ***extirparea chirurgicală*** este tratamentul obișnuit atunci când este posibil. Rata de recidivă variază de la 20 la 35% mai ales în cazul leziunilor de planșeu.

2. - ***criochirurgia*** are dezavantajul că nu poate fi controlată extinderea în profunzime a distrugerii tisulare și nu se poate obține piesa operatorie.

3. - ***chirurgia cu laser CO_2*** este o metodă modernă care are avantajul controlului vizual al adâncimii extirpării, nu produce distrugeri tisulare importante în ariile de vecinătate. Se poate aplica și leziunilor întinse, iar vindecarea postoperatorie este mai rapidă. Nu dă naștere la cicatrici retractile postoperatorii. Rata de recidivă este între 9 și 22% .

4. - ***tratamentul medical*** al leucoplaziei se poate face ca atare sau ca adjuvant al tratamentului chirurgical. Au fost propuse: derivații de vitamină A (retinoizii) pe cale generală sau în aplicații locale, Beta Carotenul și vitamina E (au avantajul că sunt mai puțin toxici decât retinoizii).

Procentul de vindecare raportat în urma acestor tratamente este de 40-60%

din cazuri.

Aplicațiile locale de bleomicin sau retinoizii sintetici sunt încă în faza experimentală de tratament.

4. Evoluția și urmărirea post terapeutică

Riscul transformării maligne nu este eliminat odată cu tratamentele efectuate. Există posibilitatea recidivei într-un procent însemnat de cazuri (40-70%) sau a diseminării maligne a leziunii.

De asemenea s-a observat o accentuată tendință de apariție multicentrică a leziunii (a unor tipuri de leucoplazie). Unele forme de leucoplazii verucoase prezintă o însemnată tendință de recidivă de vecinătate. În același timp însă au fost observate și leucoplazii care au dispărut spontan după un interval de timp. Perioada de dispensarizare a bolnavilor tratați trebuie să se întindă pe câțiva ani - minimum 5. Ei trebuie controlați la 3-6 luni interval în funcție de forma, tipul leziunii și tratamentul efectuat.

DEBUTUL CARCINOMULUI DE MUCOASĂ BUCALĂ

1. INTRODUCERE

Momentul în care o leziune cu potențial de malignizare a devenit cancer greu de stabilit. Pe bună dreptate H. Szpirglas afirmă că a vorbi despre „deb cancer" este un eufemism iar descrierea face parte din domeniul imaginație

De fapt vorbim mai mult despre cancerul decelabil clinic întrucât, la celular, alterările apar mult mai devreme.

Se consideră că 1mm³ de tumoră conține un miliard de celule și pen putea fi decelată clinic, o leziune trebuie să aibă minim 5mm diametru grosime de 3mm, ceea ce corespunde de fapt unui volum de 100 Presupunând că ciclul de diviziune al unei celule este de 36 de ore, de la p celulă atipică, pentru a ajunge la volumul de 1mm³ trebuie să treacă o lu jumătate, iar pentru a fi decelabilă clinic, 1-2 ani. Din aceste motive și p faptul că nu produc o simptomatologie subiectivă primele transformări ma celulare nu sunt detectabile cu mijloacele pe care le avem la dispoziție.

În stadiul de debut există o corelație minimă între aspectul clinic ș histologic mai ales în cazul leziunilor cu potențial de malignizare.

Modificarea premalignă poate fi diagnosticată numai la nivel histolog nu clinic, iar a face repetate prelevări pentru a surprinde acest moment discutabil ca eficiență.

Un element care nu trebuie neglijat este și examinatorul pentru că criteriile de recunoaștere ale componentelor variate ale atipiei epiteliale standardizate, interpretarea histologică este totuși individuală și subiectivă aceasta mai trebuie adăugat și faptul că modificările celulare sunt mai p severe și informațiile mai sărace în cazul neoplasmelor de mucoasă bucală d de exemplu în cele de col uterin.

Diagnosticul de malignitate devine relativ simplu numai când fenome clinice sunt nealterate de fenomene asociate, ceea ce trebuie să recunoaștem întâmplă foarte rar. Este însă foarte dificil diagnosticul atunci când se asoc fenomenele inflamatorii, infecția, traumatismele mecanice sau când se inter în scop terapeutic cu diferite substanțe sau medicamente.

Până în prezent există un consens unanim că diagnosticul precoce

epigenetic →

carcinomului și prevenirea factorilor presupuși cauzali sunt mijlocul său de tratament cel mai eficace. Aceasta cu atât mai mult cu cât cavitatea bucală este ușor accesibilă unui examen clinic și unor examene complementare.

Rolul medicului stomatolog este fundamental deci în profilaxia malignității în sfera bucală și maxilo-facială. Din acest motiv controlul oncologic stomatologic este obligatoriu pentru fiecare caz nou prezentat în cabinet, iar cunoașterea formelor de debut de cancer un deziderat rugos al acestei profesiuni.

2. DEBUTUL PROCESULUI MALIGN - DATE BIOLOGICE

Procesul preneoplazic este definit ca o schimbare histologică detectabilă imunologic care prevestește o evoluție malignă ulterioară a leziunii.

În lumina cunoștințelor actuale procesul preneoplazic trebuie redefinit. După Meyskens 1991 el trebuie împărțit în trei mari stadii :

1. Genetic - alterări decelabile ale ADN-ului, asociate cu o alterare a proliferării celulare sau produse de agenți carcinogeni externi, fără expresie epigenetică.

2. Incipient - modificări epigenetice moleculare sau biochimice detectabile, fără schimbări histologice.

3. Histologic - modificări decelabile la microscopia optică.

Hiperplazia este probabil primul semn microscopic al preneoplaziei. Ulterior încep să apară modificări genetice suplimentare care evoluează în două direcții:

- ***displazia*** reprezintă un proces progresiv în care alterările histologice devin tot mai severe.

- ***metaplazia*** este o schimbare importantă a unor celule ce aparțin prin origine unui țesut, într-un alt tip de celule.

O observație asupra naturii acestor două procese sugerează că displazia este un proces mai lent, mai progresiv de diferențiere malignă în timp ce metaplazia este un proces mai brusc și mai puțin maleabil.

Modificările genetice ce preced preneoplazia sunt în general bine conturate în aproape toate tipurile de cancer. Există modificări ereditare care dau naștere unor linii, clone celulare mutante încă din copilărie (malignitățile infantile ex.: tumora Wilm).

O chestiune mai neclară încă, este dacă mutațiile genetice pot produce linii celulare maligne cu debut la vârsta adultă, deci după mulți ani.Exemplu sunt bolnavii cu antecedente familiale maligne (exemplu carcinomul mamar sau cancerul, de colon). Cel mai probabil este faptul că o serie de agenți carcinogeni acționează asupra unui teren genetic alterat, dobândit ereditar. Acești agenți cuprind componente alimentare, hormoni exogeni și endogeni, compuși sintetici

sau orice alți agenți de mediu ce pot pătrunde la nivelul structurii genetice alterate (gene modificate).

Pe baza datelor existente până în prezent putem trage concluzia că procesul preneoplazic cuprinde atât o moștenire genetică modificată cât și influențe epigenetice cu potențial oncogen.

3. MECANISME GENETICE IMPLICATE ÎN INIȚIEREA PROCESULUI MALIGN

Considerații generale

O altă anomalie cromozomială caracteristică proceselor maligne este numărul anormal de cromozomi. Cercetările în domeniul oncologic au furnizat multiple date care dovedesc că procesul malign debutează cu modificări ale aparatului genetic ce controlează creșterea celulară. Aproape toți agenții oncogeni chimici, fizici (radiații), sau infecțioși (virusuri oncogene) s-au dovedit a fi agenți mutageni care produc modificări de structură ale genelor și cromozomilor. Ei produc mutații punctiforme, deleții, inserții sau repoziționări. Aberații cromozomiale specifice au fost întâlnite într-o serie de tumori ca limfomul Burkitt, leucemia mieloidă cronică, leucemia mieloblastică acută etc.

Dovezi importante privind altarările genetice și rolul lor în inițierea procesului malign au fost furnizate de către **retrovirusuri**. Acestea sunt virusuri purtătoare de gene dominante capabile să transforme celulele normale în celule maligne și să producă tumori maligne pe modelele experimentale animale. Aceste gene numite și **oncogene** s-au dovedit a fi gene mutante provenite din unele gene ale celulelor normale eucariote numite **protooncogene**. Un mare număr de protooncogene au fost găsite în genomul uman normal. Structura și acțiunea acestor virusuri au furnizat astfel date importante privind rolul modificărilor genetice în apariția celulelor maligne. Deși până în prezent nu s-au putut evidenția precis toate etapele străbătute de procesul malign de la inițiere până la declanșarea bolii canceroase, domeniul cel mai implicat în declanșarea sa s-a dovedit a fi genomul celular. La acest nivel acționează factorii carcinogeni inițiali, care împreună cu terenul gazdei și factorii imunitari concură în final la apariția tumorii.

Genele ce predispun la cancer pot influența atât sistemul imun capabil în mod normal să deceleze și să suprime la timp malignitatea incipientă, cât și capacitatea celulelor de a „repara defectele” unui ADN anormal.

Mecanismul obișnuit implicat în debutul maligității pare să fie o alterare a ADN-ului celular ce are ca rezultat o proliferare celulară necontrolată. Celulele canceroase nu au un control al creșterii și diviziunii așa cum au celulele normale, ele având la bază un material genetic alterat. De exemplu în anumite forme de carcinom bucal au fost observate anomalii ale cromozomului I și II.

Aberațiile cromozomiale întâlnite în cancer sunt deseori situate în vecinătatea unor gene cu rol important în creșterea celulară numite protooncogene sau în vecinătatea unor locuri „fragile" moștenite genetic la nivelul cromozomilor. Pot fi observate translocații, deleții sau aberații numerice cromozomiale ca urmare a acestor modificări.

Rezultatul tuturor acestor aberații este o dereglare a creșterii celulare.

În lumina acestor observații o problemă fundamentală care se pune în biologia celulară este modul cum se transmit semnalele de creștere de la nivelul membranei la nucleu, întrucât dereglarea acestei transmiteri poate sta la baza unei creșteri și maturări celulare anormale.

Căile semnalelor de creștere celulară

Cea mai mare parte a moleculelor care induc creșterea celulelor se leagă de membrana celulară prin intermediul unor receptori specifici numiți **„receptori de creștere"** iar moleculele respective **factori de creștere**. Cei mai importanți factori de creștere cu efect asupra mucoasei bucale sunt:

- factorul de creștere epidermic -EGF (epidermal growth factor)
- TGF (transforming growth factor) o citokină specifică epiteliului.

Factorii de creștere pot acționa atât asupra celulelor vecine cât și asupra celulei care îi produce (efect autocrin). Ei se fixează pe receptori specifici de membrană numiți receptori de creștere. O parte din acești receptori conțin o proteină specifică numită **proteina** G iar o altă parte conțin și activează o enzimă numită **tyrozin-kinază.** Mesajele primite la nivelul receptorilor sunt transmise apoi spre nucleu printr-un mecanism numit **transducție,** mecanism ce cuprinde căi enzimatice intermediare diferite, în funcție de receptorii activați. Se activează astfel efectori citoplasmatici diferiți (Protein-kinaza C, AMP-ciclic) concomitent cu eliberarea ionilor de Ca^{++} din reticulul endoplasmatic. În final mesajul ajunge la nivelul nucleului prin reacții de fosforilare activă. La nivelul nuclear transducția este reglată de o serie de fosfoproteine care se pot lega de ADN . Unele dintre acestea (ruyc, P53) par să influențeze replicarea ADN-ului și pot acționa pe această cale.

O altă categorie de proteine care se pot lega de ADN sunt **receptorii pentru hormonii steroizi.** Acești receptori după ce au conectat hormonul (glucocoticoid, estrogeni, vitamina A sau retinoizi) se deplasează spre nucleu prin transducție, unde se pot lega anumite regiuni ale ADN-ului modificându-i expresia.

Pe căile arătate mai sus unul sau posibil mai multe semnale sosesc la nucleu declanșând astfel proliferarea celulară (Fig. 19-21).

În același timp există și **mecanisme inhibitorii** ale creșterii celulare, care împiedică o proliferare necontrolată. Echilibrul dintre semnalele activatoare și cele inhibatoare este esențial în asigurarea unei creșteri celulare normale, orice

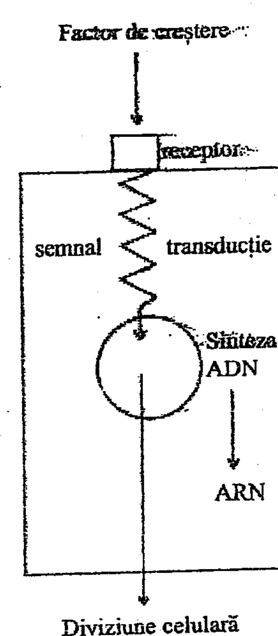


Fig. 19 Transmiterea semnalelor de creștere și diviziune celulară

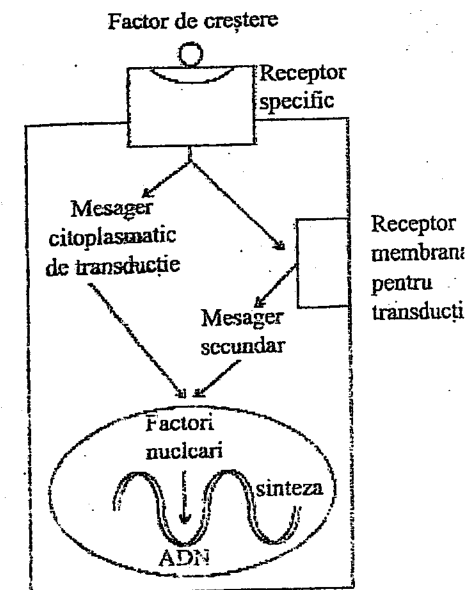


Fig. 20 Interacțiunea factorilor de creștere

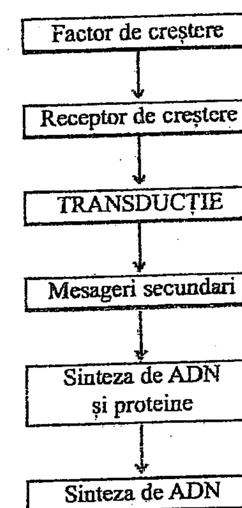


Fig. 21 Stadiile transmiterii semnalelor de creștere

dereglare a acestor două procese ducând la tulburări de creștere inclusiv la apariția procesului neoplazic.

Numeroase gene participă la reglarea creșterii celulare; ele se numesc proto-oncogene.

Proto-oncogenele

Proto-oncogenele (oncogene celulare, C-onc) sunt gene prezente în celulele normale, care controlează creșterea, proliferarea și diferențierea celulară.

Ele pot regla creșterea celulelor prin producerea de diferite proteine care formează un sistem de comunicare intracelulară. Rolul lor este crucial în creșterea normală a țesuturilor. Proteinele produse de proto-oncogene acționează la nivele diferite în secvențele de stimulare a creșterii celulare:

- unele sunt peptide care stimulează creșterea celulară (factori de creștere propriu-ziși);
- altele sunt receptorii pentru factorii de creștere;
- altele sunt proteine legate de transducția intracelulară a semnalelor;
- altele pot regla producerea de ARN-m la nivelul genelor.

Proto-oncogenele poartă denumiri diferite în funcție de locul unde au fost identificate (animal,tumoră, etc.).

În momentul când o celulă reia ciclul celular, cel puțin 60 de gene sunt activate, unele în reglarea transcripției (fos, jun), altele în diferențierea finală a celulei (ras) (Fig. 22).

Oncogenele (gene mutante, oncogene virale=v.onc)

Sunt gene prezente în celulele umane, strâns conectate de proto-oncogene, care au suferit mutații ce le fac să dea naștere la produse anormale. La fel de bine pot fi gene care scapă controlului mecanismelor normale de supresie a activității lor. Ele au fost descoperite inițial în retrovirusuri, apoi și în celulele umane.

Oncogenele pot fi legate de carcinogeneză dar nu o pot iniția singure. Mai sânt necesari și alți factori. Anumiți factori carcinogeni cum sunt **virusurile** pot modifica proto-oncogenele prin amputarea unor gene, introducând translocația sau inserându-se în vecinătatea sau în interiorul lor. Anumite virusuri își pot introduce oncogenele proprii în ADN-ul gazdei sau îi pot afecta genele supresoare ale tumorilor.

Factorii carcinogeni chimici sau radiațiile ionizante pot influența în același mod ca și virusurile proto-oncogenare.

În rezumat: proto-oncogenele pot fi modificate printr-o serie de agenți oncogeni ce acționează în următoarele moduri:

<u>1. Mutații punctiforme.</u> Ex.: mutații „ras" ce sunt observate în anumite cancere de colon sau mucoasă bucală.

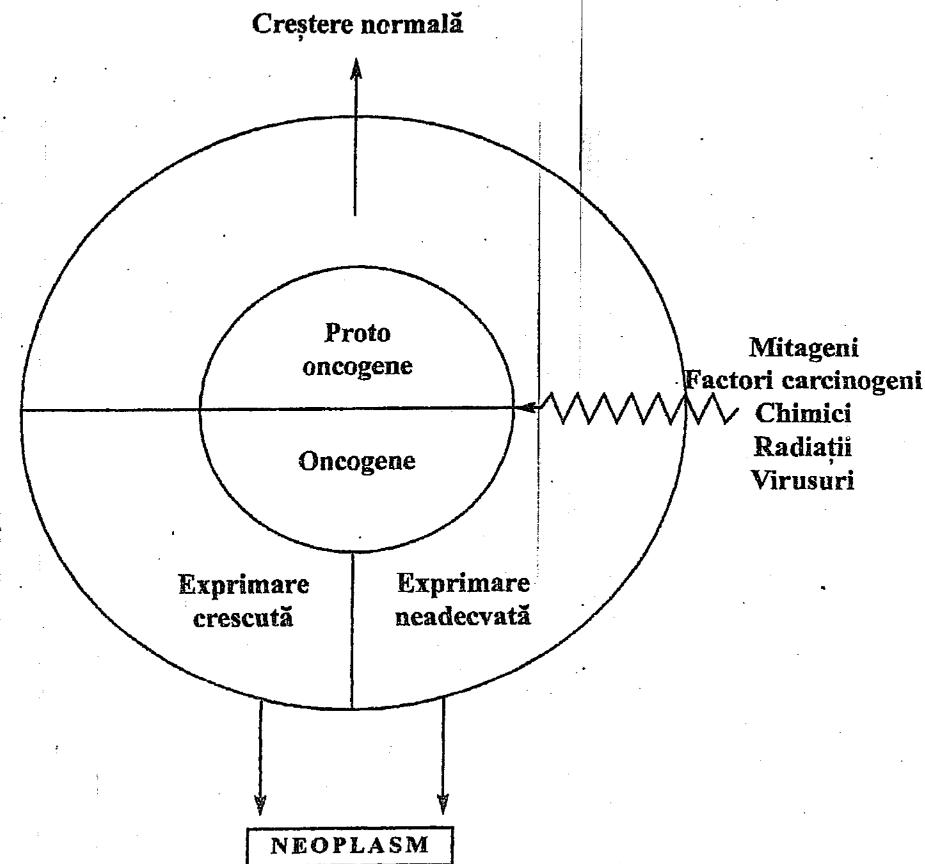


Fig. 22 Proto-oncogenele și oncogenele în creșterea celulară normală și neoplazică

2. Transducție sau mutații prin inserție. Ex. : anumite retrovirusuri care pot produce alternări ale ADN-ului sau se pot integra în vecinătatea proto-oncogenelor.

3. Translocații sau rearanjări cromozomiale. De ex.: multe malignități hematologice cum ar fi limfomul Burkitt prezintă translocații cromozomiale.

4. Amplificări ce produc „multiple copii" ale proto-oncogenelor. De ex.: c-myc, erb B sunt crescute în anumite carcinoame mamare sau orale ce se însoțesc de anomalii ale cariotipului. Au un prognostic prost și rezistență la medicația citotoxică.

Oncogenele pot duce astfel la o proliferare celulară necontrolată sau autonomă caracteristică neoplasmelor maligne.

Fiecare oncogen poate acționa în mod diferit asupra celulei, schimbările induse putând fi complementare cu ale altor oncogene; cu alte cuvinte oncogenele pot „colabora" în apariția cancerului.

În același timp însă trebuie reținut că deși *activarea oncogenelor este un proces obișnuit, el conduce numai uneori la cancer.* Mai este necesară și acțiunea unor alți factori. De cele mai multe ori mecanismele supresoare ale organismului gazdă pot controla situația, cel puțin pentru un timp.

Până în prezent au fost identificate peste 50 de oncogene.

Asocierea lor cu procesele neoplazice este diferită. Pentru a face această legătură trebuie pusă în evidență atât activarea oncogenului, cât și producerea unui ARN-m sau a unor oncoproteine specifice în cantitate crescută. Acest fapt denotă nu numai prezența ci și exprimarea oncogenului.

Activitatea oncogenelor poate fi legată de anumite stadii ale afecțiunii maligne: unele sunt implicate în inițierea tumorii, altele în creșterea sau metastazarea ei.

Produsele oncogene (oncoproteinele) sunt proteine anormale deseori foarte asemănătoare cu factorii ce reglează creșterea celulară : factori de creștere, receptori, factori de transducție.

Dar spre o deosebire de aceștia din urmă ele scapă mecanismelor de control al activității și nu necesită o activare extracelulară.

Oncogenele au fost identificate pe numeroși cromozomi umani, dintre care unii poartă și gene cu efect contrar, și anume cele care suprimă sau controlează carcinogeneza.

Genele supresoare (onco-supresoare sau antioncogene)

Rb P53

Aceste gene au fost identificate în prezent pe cromozomii 11,13,17. Ele au o acțiune de reglare a oncogeneior sau posibil de producere a unor proteine cu acțiune de anihilare a efectelor oncoproteinelor.

Mutațiile sau delețiile în aceste gene onco-supresoare, pot anihila acțiunea

lor de control tumoral. Există gene supresoare principale Rb și P53. Mutații a genei Rb pe cromozomul 13 și inactivarea Rb-proteinei au fost observate anumite neoplasme ca osteosarcomul, carcinomul mamar, cancerul pulmonar.

P53 se află pe cromozomul 17 și este o genă onco-supresoare. Anumi virusuri ADN oncogene cum sunt adenovirusuri sau papiloma virusul tip 16 18 se pot grefa pe această genă și o pot inactiva.

O serie de oncogene au fost descrise ca fiind activate în neoplasmele ora (bcl-1, int-2, k-ras, N-ras, c-myc și N-myc au fost găsite în aproximativ 40 ' din carcinoamele orale). Mutații ale genei P-53 au fost observate î carcinoamele orale în special la fumători.

În concluzie trebuie reținut că oncogeneza la nivelul cavității bucale este u proces cu multiple etape. Acestea cuprind pe de-o parte activarea unor oncoger de către factori chimici,fizici sau biologici, iar pe de altă parte anihilare mecanismelor genetice de control tumoral. Dintre acestea sunt de menționa factorii de inhibiție tumorală TGFB, interferonii, I1-2, TNF alfa și beta.

4. CAUZELE FAVORIZANTE ALE MALIGNITĂȚII

Deși etiologia cancerului nu este până în prezent complet elucidată cunoștințele dobândite în ultimii ani, au adus noi date privind complexul d factori implicați în geneza tumorilor maligne în general și a celor din sfer bucală în special.

Cauze favorizante de ordin general

1) Vârsta și sexul

Cancerul bucal este rareori observat înaintea vârstei de 35 de ani. Ulterior relația vârstă-sex-incidența afecțiunii crește progresiv până la 60-65 de ani pentru a scădea apoi brusc.

Sexul masculin este cel mai des interesat. După Mc. Carthy și Shklar aproximativ 90% din carcinoamele mucoasei bucale apar la bărbați, fapt încă neexplicat. În trecut se considera că s-ar datora obiceiurilor de fumat și băut mai răspândite la bărbați. La ora actuală deși obiceiurile respective tind să se egalizeze ca frecvență la ambele sexe, incidența carcinomului oral este mai crescută la sexul masculin. Acest fapt s-ar putea explica prin constelația hormonală diferită sau probabil datorată unor factori genetici încă necunoscuți.

Krolls și Hoffman 1976 - într-un amplu studiu pe 14.253 cazuri de neoplasme ale mucoasei bucale găsesc o incidență de 93% bărbați. Cea mai mare parte dintre ei (86,8%) având vârsta de 40-80de ani.

Prevalența maximă a afecțiunii se situa în decada 60-69 de ani. Ca sediu în ordinea interesării se situau: buza inferioară 38% din cazuri, limba 22%, planșeul bucal 17%.

2) Ereditatea

În general se consideră că gradul de susceptibilitate sau rezistența mucoasei la acțiunea acestor factori este diferită de la un individ la altul, fiind probabil determinată de o serie de factori ereditari sau genetici. Astfel s-a observat că anumite familii prezintă o tendință mai marcată la apariția neoplasmelor orale.

3) Factorii imunitari

S-a observat că tumorile apar mai frecvent la bolnavii cu deficiențe imune congenitale, dobândite sau provocate. Aceste observații au dat naștere așa numitei teorii a „supravegherii imunitare". Potrivit acestei teorii în tot cursul vieții unui individ, ar apărea în mod accidental celule aberante, care însă sânt recunoscute și suprimate la timp de către sistemul imun mediat celular. Atunci când însă acest mecanism imun este inhibat, celulele atipice se pot multiplica și grefa, dând naștere tumorilor.

Astfel atât cancerul cât și leucoplazia experimentală a mucoasei bucale pot fi induse mai repede injectând concomitent la animalele respective medicamente imunosupresive sau ser antilimfocitar. Invers, aceste leziuni se dezvoltă mult mai greu în cazul imunostimulării lor cu vaccin B.C.G. sau alți agenți.

4) Factori nutriționali

Posibilitatea unei corelații între diferitele deficiențe nutriționale și apariția carcinoamelor, a fost remarcată odată cu asocierea sindromului Plummer-Vincent cu cancerul căilor aero-digestive superioare.

Această afecțiune legată de **deficitul cronic de fier** și **vitamine** din grupul B, coexistă într-un procent semnificativ cu carcinoamele orale sau faringiene chiar în absența obiceiurilor de fumat și băut. Larg răspândită în trecut în rândul populației feminine din Suedia, această afecțiune a scăzut simțitor odată cu introducerea unui program național de corectare a deficitului de fier și vitamine efectuat în urmă cu circa 30 de ani. Odată scăderea acestei afecțiuni s-a observat și o reducere semnificativă a cancerului tractului digestiv în această țară. În prezent se consideră că deficitul cronic de fier este o **stare precanceroasă** întrucât epiteliul nu poate avea o maturare normală. În aceste situații întâlnim foarte frecvent un epiteliu atrofic, subțire și instabil foarte vulnerabil pentru acțiunea altor factori co-carcinogenetici cum ar fi fumatul sau/și infecția cronică cu Candida. Date recente dovedesc că **asocierea anemie-candidoză cronică** este un factor de risc în apariția carcinomului de mucoasă.

Aceste stări se întâlnesc mai frecvent la pacienții în vârstă, mai frecvent de sex feminin la care și alți factori generali produc tulburări în asimilarea fierului. Nu este necesar să existe o anemie francă; și scăderile moderate de fier pot sta la baza acestei stări.

Avitaminoza B - produce modificări degenerative ale mucoasei, care

facilitează acțiunea cancerigenă a factorilor iritativi cronici.

Astfel carcinomul experimental al mucoasei poate fi indus mult mai ușor la șoareci cu deficit de riboflavină decât la lotul martor.

Rezultate similare s-au obținut în carcinogeneza experimentală la șoareci cu deficite de vitamina A sau Zinc.

Alcoolismul cronic - este frecvent asociat cu deficiențe nutritive grave. Este cunoscut că alcoolicii pot consuma pe zi cca. 900 de calorii sau chiar mai mult numai din alcool. Este deci ușor de imaginat că restul dietei zilnice este insuficient pentru a le furniza un aport de microelemente și vitamine necesare. De asemenea este cunoscut că consumul de alcool duce la un deficit de absorbție al vitaminelor și a unor microelemente. Fapte de observație clinică indică o frecvență mai mare a cancerelor sferei cervicale și bucale la persoanele care nu au o dietă echilibrată în vitamine și microelemente. Dintre tipurile de alcool cele mai nocive sunt cele distilate, a căror acțiune generală este asociată cu o acțiune locală iritantă.

Disfuncțiile hepatice cronice - par a influența în mod negativ mucoasa bucală care ar deveni astfel mai susceptibilă la acțiunea unor factori iritativi locali.

Cauze favorizante de ordin local

Este unanim acceptat că alterarea tisulară primară în cazul neoplasmelor este o transformare celulară fundamentală sau mutație care este menținută în continuare prin linii celulare succesive. Aceste mutații pot apărea datorită acțiunii diferiților factori mutageni fizici, chimici sau biologici.

Astfel cancerul mucoasei bucale poate fi indus experimental prin aplicarea locală a unor substanțe chimice carcinogene cum ar fi 9,10-dimetil 1,2-benzantracenul (DMBA) dizolvat în solvenți corespunzători. DMBA se găsește în gudroanele de huilă.

1) Rolul tutunului și alcoolului

Studii epidemiologice vaste efectuate în ultimele decenii vin să confirme rolul predominant al fumatului și al alcoolului în apariția cancerului cavității bucale.

Mai mult, asocierea acestor două obiceiuri pare să aibă o puternică acțiune sinergică.

Aceste observații sunt susținute și de procentul foarte scăzut de astfel de cancere în rândul anumitor secte religioase din Statele Unite, care nu consumă alcool și tutun.

Mc. Cov și colab. 1980 presupun că acțiunea cancerigenă a acestor 2 produși s-ar face prin intermediul nitrozaminelor ciclice (nitrozopirolidină și nitrozonornicotină). Prima se găsește în unele alimente conservate prin fum (slănină, pește) în timp ce cea de-a doua este carcinogenul major, specific, ce ia

naştere în timpul arderii tutunului, fapt dovedit printr-o serie de cercetări experimentale. După opinia autorilor alcoolul creşte procesul de hidroxilare al acestor amine ciclice, având ca rezultat o serie de produşi chimici cu o acţiune mutagenă, deci şi cancerigenă mult crescută.

Mai mult, fumatul poate avea o **acţiune inhibitorie asupra celulelor natural-killer** (NK) celule implicate în controlul infecţiilor cu virus herpetic. O acţiune similară o au şi alţi factori sistemici cum ar fi alcoolismul sau afecţiunile hepatice. Astfel toţi aceşti factori au şi un rol carcinogenic indirect, inhibând mecanismele imunitare de control al HSV, virus cu efect oncogen cunoscut.

Oricare ar fi mecanismul de acţiune, fapte de observaţie clinică şi date experimentale atribuie fumatului în primul rând şi alcoolului în cel de-al doilea, rolul de principală cauză în geneza cancerului cavităţii bucale.

2) Traumatismele cronice

Este unanim acceptat că spinele iritative cronice joacă un rol tot atât de important ca şi fumatul în apariţia carcinomului mucoasei bucale. Prin iritaţii cronice se înţeleg microtraumatismele mecanice produse de : margini ascuţite ale dinţilor, resturi radiculare, dinţi în malpoziţie, lucrări protetice incorecte, parafuncţii etc. Nu pot acţiona singure ci în asociaţie cu alţi factori.

Acţiunea traumatismelor cronice asupra mucoasei este mult crescută dacă se asociază cu fumatul, băutul, igienă bucală defectuoasă, placă dentară şi tartru în cantităţi abundente.

3) Infecţiile cronice specifice

Este un fapt de observaţie clinică bine cunoscut că glositele atrofice din cadrul **sifilisului terţiar** constituie un teren favorabil apariţiei neoplasmelor. Atât atrofia mucoasei cât şi tulburările de vascularizaţie ca urmare a endarteritei cronice luetice, pot avea o posibilă acţiune de scădere a rezistenţei mucoasei la iritaţiile cronice. La ora actuală datorită tratamentului mult mai eficient al sifilisului, aceste glosite cronice sunt foarte rare.

Un rol de posibil carcinogen a fost atribuit **Candidei albicans.** Clasic se consideră că prezenţa Candidei pe suprafaţa leziunilor displazice de epiteliu bucal s-ar datora unei suprainfectări fiind consecinţa unei slabe apărări locale. Mai recent Cawson şi Binnie 1980 au rezumat datele privind relaţia dintre candidoza cronică şi carcinom astfel:

1) Candidoza cronică hiperplazică produce ea însăşi leziuni leucoplazice, deci poate fi considerată o leziune cu potenţial de malignizare.

2) Clinic leucoplaziile candidozice au deseori un aspect „pătat" dovedindu-se că au frecvent un grad mediu sau crescut de displazie ce evoluează către carcinom.

3) Apariţia carcinomului este mai frecventă pe leucoplazile candidozice decât pe alte tipuri de leucoplazii.

4) Spre deosebire de alte tipuri de leucoplazii, infecţiile cronice cu Candida perturbă metabolismul celulelor epiteliale astfel încât pot duce la displazii şi carcinom. Aceste observaţii sunt susţinute şi de o serie de dovezi experimentale.

5) Deficitul cronic de fier este bine cunoscut ca un factor ce influenţează negativ metabolismul şi maturarea normală atât a epiteliului bucal cât şi faringian, mai ales în asociere cu candidoza cronică. Paralel în această „stare precanceroasă" au fost observate şi alterări ale răspunsului imun mediat celular.

Toate aceste observaţii ne îndreptăţesc în prezent să considerăm candidoza cronică ca o **stare premalignă** care împreună cu alţi factori oncogeni poate favoriza apariţia carcinomului de mucoasă.

4) Radiaţiile

Au un efect mutagen şi deci carcinogen bine cunoscut. Este dovedit că există o lungă perioadă de latenţă între expunerea la radiaţii şi apariţia neoplasmului. Riscul de cancer este în funcţie de mărimea dozei şi timpul de expunere.

În sfera maxilo-facială rolul radiaţiilor nu este de neglijat. În acest sens este de subliniat rolul radiaţiilor solare în apariţia cancerului de buză. Aceste modificări apar mai frecvent la persoanele care lucrează mulţi ani în aer liber (constructori, pescari, agricultori, oameni ce lucrează în climat montan) şi care pot prezenta modificări ale roşului buzei inferioare cunoscute sub numele de „cheilită actinică". Mucoasa prezintă un aspect atrofic sau un aspect de keratoză difuză. Uneori coexistă zone de keratoză cu zone de atrofie sau mici ulceraţii cronice şi tendinţă de descuamare. Alteori roşul buzei inferioare suferă un proces de „epidermizare": el apare asemănător pielii ne mai având culoarea şi transparenţa caracteristică.

Cheilita actinică constituie un teren foarte favorabil apariţiei carcinomului de buză, mai ales dacă se însoţeşte cu fumatul şi ţinutul ţigării în acelaşi loc.

De asemenea s-a observat că în timp ce în mediul urban sunt mai frecvente neoplasmele de faringe şi limbă, în mediul rural sunt mai des întâlnite cancerele de buză.

5) Rolul virusurilor

a) Rolul virusului herpetic în geneza neoplasmelor a fost viu disputat în literatură. În prezent este bine cunoscut rolul lui oncogen în cazul leziunilor cronice de col uterin sau în cazul unor modele experimentale. Deşi numeroase studii au sugerat că pacienţii cu neoplasme bucale ar prezenta un răspuns imun crescut la virusul herpetic, numărul insuficient de cazuri, lipsa unor loturi martor

precum şi timpul scurt de urmărire, fac imposibil ca până în prezent să se poată trage concluzii în acest sens. Totuşi date experimentale au dovedit că în anumite circumstanţe virusul herpetic poate fi carcinogen sau co-carcinogen. Astfel se pare că virusul herpetic acţionează sinergic cu anumiţi agenţi carcinogeni chimici. Dintre aceştia nitozaminele din tutun în asociaţie cu virusul herpetic, au o acţiune oncogenă bine dovedită asupra mucoasei bucale.

În aceste condiţii imunizarea antiherpetică ar fi o măsură utilă la persoanele din aceste categorii de risc.

b) Rolul papilomavirusurilor - vezi capitolul următor

Malignitatea multiplă

Un fapt important de semnalat este prezenţa la unii bolnavi a mai multor zone de mucoasă bucală transformată malign cu leziuni premaligne multiple. Această tendinţă a unor zone multiple de mucoasă de a suferi degenerări maligne poartă numele de **cancerizare multicentrică** (field cancerisation). La aceşti pacienţi se poate observa o tendinţă de recidivă frecventă a leucoplaziilor sau dezvoltarea de multiple carcinoame atât intra cât şi extraorale.

Există în organism mai multe zone de mucoasă în care există această tendinţă. Este vorba de epiteliul genito urinar, gastro intestinal şi al căilor aero digestive superioare din care face parte şi mucoasa bucală. Aceasta ţine atât de anumite particularităţi de structură sau de alterări în suprafaţă ale unei mucoase „compromise"; cât şi de posibila persistenţă a unor agenţi oncogeni la nivelul regiunii respective.

Acest fapt impune o atenţie deosebită atât în diagnosticul iniţial al unei malignităţi cât şi în depistarea şi suprimarea unor factori presupuşi cauzali.

Astfel Meyer şi Shklar la un număr de 761 de cazuri de neoplasme de mucoasă bucală, găsesc o proporţie de 4,7% cazuri la care erau prezente multiple leziuni bucale separate. Alţi 2,4 % din bolnavi prezentau şi alte leziuni maligne ale tractului digestiv.

În concluzie: etiologia carcinomului bucal este complexă, legată de numeroşi factori de ordin general şi local, care după Mc. Carthy şi Shklar pot fi rezumaţi astfel:

1) Predispoziţia legată de ereditate şi sex

2) Diferite modificări, alterări sau leziuni ale mucoasei bucale, care pregătesc un sol fertil degenerărilor

3) Factori iritativi cronici

4) Substanţe chimice carcinogene, care acţionează sinergic cu spinele iritative cronice care joacă un rol co-carcinogenetic

5) Virusuri care pot produce modificări ale genomului celular.

5. TIPURI DE FORME DE DEBUT ALE CANCERULUI DE MUCOASĂ

Deşi apare pe o zonă uşor accesibilă examenului clinic şi deşi peste 90% din populaţie beneficiază destul de des de un control stomatologic, totuşi o bună parte din carcinoamele mucoasei bucale sunt diagnosticate relativ târziu, ajungând uneori chiar la dimensiuni considerabile, când deja tratamentul lor este ineficient. Cui se datorează acest fapt? După opinia generală mai multor motive:

a) - De cele mai multe ori leziunile maligne incipiente sunt **asimptomatice**, nefiind astfel sesizate de către bolnavi.

b) - Leziunile de debut prezintă foarte des un **aspect surprinzător de benign**, fapt ce face ca chiar dacă au fost observate de către pacient, sau uneori chiar de către medicul stomatolog, să nu li se acorde importanţa cuvenită.

c) - **Dimensiunile uneori foarte mici** şi perioadele uneori lungi de timp cât rămân staţionare, le fac greu observabile la un examen clinic, mai ales când se află în zone mai puţin vizibile ale cavităţii bucale cum sunt zonele de „maxim risc".

d) - Deseori **superficialitatea examenului stomatologic** sau insuficienta cunoaştere chiar de către examinator a acestor forme incipiente de cancer, face ca ele să scape neobservate într-un procent cert de cazuri.

Trebuie subliniat în mod deosebit faptul că formele de debut ale cancerului de mucoasă pot prezenta **aspecte clinice extrem de variate**, putând simula destule afecţiuni benigne ale mucoasei.

Din acest motiv se impune, atât necesitatea unui examen corect şi complet al mucoasei bucale la fiecare pacient nou venit cât şi o bună cunoaştere din partea specialistului a formelor incipiente de neoplasm de mucoasă.

Astfel, **leziuni foarte timpurii** pot apărea fie ca o **zonă eritematoasă restrânsă**, cu suprafaţa netedă sau granulară, fie ca o zonă de mucoasă puţin reliefată, neregulată, îngroşată, fie ca un mic placard de eritro-leucoplazie, fie ca o masă polipoasă restrânsă, fie ca o mică ulceraţie ştearsă, nereliefată. De cele mai multe ori aceste leziuni sunt complet asimptomatice. Ele se pot dezvolta fie dintr-o leziune existentă anterior, fie pe o zonă de mucoasă aparent normală.

Forme clinice de debut ale carcinomului de mucoasă

Aceste leziuni îmbracă câteva forme de apariţie fundamentale (de bază):

1) Forma ulcerativă

La început se prezintă ca ulceraţii discrete, de dimensiuni reduse. În anumite zone ale cavităţii bucale (şanţ paralingual, fund de sac vestibular, etc.) ele pot apărea sub formă de fisuri, greu observabile clinic datorită sediului, dimensiunii reduse şi simptomatologiei şterse. Pe măsură ce se dezvoltă, marginile ulceraţiilor devin proeminente, cu tendinţa de rulare spre interior

aspect crateriform) sau cu aspect proliferativ neregulat. Fundul ulceraţiilor maligne are un aspect granular sau burjonat acoperit sau nu cu depozite de fibrină sau resturi necrotice. Acest aspect apare în special la leziunile ceva mai evoluate. La nivelul roşului de buză suprafaţa ulceraţiilor poate fi acoperită cu cruste sero-hematice.

Mucoasa vecină este de cele mai multe ori de aspect normal sau foarte puţin congestiv. Ulceraţia este nedureroasă la dimensiuni sub 1cm.

La palpare ulceraţia este fermă, de consistenţă mai crescută decât a leziunilor inflamatorii şi este relativ fixă pe ţesuturile vecine, chiar la dimensiuni mici. Uneori astfel de leziuni pot prezenta la suprafaţa mucoasei doar o foarte mică arie de ulceraţie având tendinţa de invadare profundă a ţesuturilor subiacente (tip endofitic).

Diagnosticul diferenţial se face cu:

- ***ulceraţia traumatică*** produsă de o cauză locală evidentă: dinte ascuţit, malpoziţionat,margini tăioase a unor resturi radiculare,croşete, margini de proteză, etc. Forma ei este mai regulată, marginile deşi ridicate au un aspect inflamator, fundul este mai curat, mai neted, acoperit cu depozite de fibrină. La palpare este mai suplă, mai elastică. După suprimarea cauzei şi sub un tratament antiinflamator un ulcer traumatic dispare după 8-10 zile.

- ***aftele bucale*** - majore, izolate cu diametru peste 1 cm pot simula descori un carcinom. Spre deosebire de acesta, aftele prezintă un contur mai regulat, înconjurat de un halou congestiv intens, fundul acoperit de depozite de fibrină gălbui. Marginile reliefate au un aspect inflamator, edemaţiat. Consistenţa deşi crescută este elastică. Ulceraţia este dureroasă.

- ***ulceraţiile luetice sau TBC*** - sunt însoţite de adenopatie satelită dură la dimensiuni mici, sub 1 cm.

2) Forma proliferativă (exofitică)

Acest tip de leziune se prezintă ca o excrescenţă cu aspect papilomatos, vegetant în general având o bază largă de implantare (sesilă); rareori poate fi pediculată. Suprafaţa sa este în general neregulată, cu multiple proeminenţe vegetante (aspect asemănător conopidei). La început leziunea este dimensiuni reduse, simulând un papilom sau o verucă, de culoare roz-cenuşie. Pe măsură ce creşte baza sa se indurează, îşi pierde mobilitatea, iar suprafaţa sa se poate ulcera. La palpare baza leziunii este indurată, nu este dureroasă. O atenţie particulară trebuie acordată leziunilor gingivale cronice cu aspect hiperplazic vegetant chiar de dimensiuni reduse. Aspectul neinflamator, keratinizat, ulcerativ, consistenţa crescută, faptul că nu retrocedează după detartraj şi tratament antiinflamator trebuie să ne sugereze o posibilă formă de debut malignă.

Pe măsură ce leziunile proliferative se dezvoltă, centrul lor se poate necroza,

dând naştere la ulceraţii, leziunea căpătând un aspect proliferativ-ulcerativ.

O formă particulară de carcinom cu acest aspect este **carcinomul verucos.** debutează de obicei printr-o leziune cu aspectul descris mai sus. Pe măsură creşte se extinde predominant în suprafaţă căpătând un aspect proliferativ-veru întins, de culoare alb-cenuşie datorită keratinizării suprafeţei. Este un carcin mai puţin invaziv, cu evoluţie mai lentă şi un prognostic postoperator mai bun.

Diagnostic diferenţial - forma verucoasă exofitică trebuie diferenţiată papiloame sau veruci precum şi de formele hiperplazice de candidoză. Sedi culoarea, supleţea acestor leziuni benigne sunt elemente de diferenţiere faţă leziunile maligne.

3) Forma nodulară (endofitică, cu infiltrare în profunzime)

Această leziune se prezintă ca un mic nodul sub mucoasa de aspect norm Este ferm la palpare, nedureros, cu limite neprecise în profunzime; aderă mucoasa acoperitoare. Este o formă de debut rară, apărând în special în grosim părţilor moi: limbă, obraz, buze. Pe măsură ce creşte invadează muco acoperitoare, se poate ulcera căpătând un aspect ulcero-proliferativ endofit Trebuie **diferenţiat de:** tumorile benigne submucoase, fibrom, abces cron tumori ale glandelor salivare mici, sau ţesutului muscular din profunzime. De asemenea trebuie diferenţiat de carcinoamele glandelor salivare mici.

4) Forme de debut atipice

Pe lângă aşa-zisele forme de debut tipice, carcinomul de mucoasă poa prezenta forme de debut „atipice", deşi de fapt sunt la fel de mult întâlnite ca primele. Aceste forme mai sunt cunoscute şi sub numele de forme cu **debut suprafaţă** întrucât la început leziunea nu are un caracter invaziv în profunzim Caracterul lor aparent „benign", asimptomatic face ca ele să scape deseor examenului clinic în special la început când prezintă dimensiuni reduse. aceste categorii se pot descrie:

a. Forma eritroplazică

Este o formă de debut mult mai frecventă decât crede. După Meshberg 197 este cea mai frecventă formă de debut asimptomatic de carcinom de mucoas Apare mai frecvent în zonele de „maxim risc" ale cavităţii bucale.

Clinic se prezintă ca o leziune eritroplazică de culoare roşie-vie, catifelată, cu aspect neted, atrofic sau granular, de dimensiuni deseori foarte reduse. Se extind treptat în suprafaţă. Simptomatologia (usturimi,arsuri) apare când dimensiunil sale cresc şi leziunea se agravează. La început leziunea este suplă, dar treptat zon din ea devin indurate şi capătă un aspect ulcero-proliferativ sau fisurat.

Trebuie diferenţiată de: arsurile banale cu alimente, substanţe chimice sa leziuni atrofice din candidoză sau lichen plan. Sediul lor în zonele de maxim ris

trebuie să ne sugereze posibilitatea unui carcinom cu debut atipic.

b. Forma leucoplazică

Deseori carcinomul de mucoasă poate debuta sub forma unei leucoplazii pătate sau verucoase. Placardele lezionale prezintă un aspect neomogen cu arii keratozice alternând cu zone atrofice sau granulare. Uneori anumite porțiuni ale leziunii capătă un aspect proliferativ limitat, discret indurat. Leziunile pot avea dimensiuni variabile. Se situează cel mai frecvent în zonele de maxim risc ale mucoasei. Când tendința de malignizare se accentuează, leziunea capătă un aspect proliferativ sau ulcerativ și tendința de extindere în suprafață și profunzime. Caracterul displazic sau malign al unor astfel de leziuni leucoplazice ne este sugerat de:

- aspectul pătat sau verucos
- sediul în zonele de maxim risc
- absența unor factori iritativi locali
- prezența unor leziuni multiple cu dispoziție atipică
- lipsa simptomatologiei subiective (sau tulburări reduse la început).

Diagnostic diferențial - se face cu leucoplazia idiopatică omogenă sau pătată, leucoplaziile ca manifestări ale altor afecțiuni de mucoasă, lichenul plan, lupusul eritematos cronic discoid, candidoza cronică hiperplazică, genodermatoze.

Având în vedere aspectul înșelător și marea variabilitate clinică a formelor timpurii de cancer de mucoasă, ori de câte ori sântem în fața unei leziuni care persistă de multă vreme fără tendință de vindecare, deși s-a aplicat un tratament antiinflamator nespecific, au fost suprimate cauzele aparente (iritații mecanice, chimice, infecțioase), un examen biopsic se impune de urgență.

5. Semnele clinice ale malignizării

Oserie de elemente sunt sugestive pentru caracterul malign sau tendința de malignizare a leziunilor de mucoasă. Astfel putem cita:

- caracterul trenant, fără tendință de vindecare cu toate tratamentele aplicate;
- tendința de proliferare a leziunii tradusă prin ulcerarea suprafeței, accelerarea ritmului de creștere atât în suprafață cât și în profunzime, apariția de muguri granulativi pe suprafață;
- pierderea elasticității, a supleței mucoasei, cu indurarea bazei și marginilor leziunii;
- fixarea leziunii pe planurile profunde, tendința de infiltrare a țesuturilor vecine;
- apariția durerii și tendinței la sângerare spontană a unor leziuni până atunci asimptomatice sau paucisimptomatice.

Pe măsură ce tumora crește, formele clinice de debut își pierd individualitatea, leziunile maligne avansate prezentând un aspect combinat ulcero-proliferativ, vegetant sau infiltrativ. În formele avansate necroza tisulară apare foarte frecvent ca urmare a tulburărilor de vascularizație, generând ulcerații întinse. Suprainfec-tarea țesutului tumoral necrozat modifică și mai mult aspectul leziunilor. Datorită acestor resturi tisulare în descompunere, chiagurilor sau exudatului, ele capătă un aspect murdar prezentând pe suprafață depozite cenușii albicioase, fetide. Lipsa de igienă bucală observată la majoritatea bolnavilor cu carcinoame ale mucoasei orale agravează acest tablou clinic, iar traumatismele locale de origine dentară, protetică, etc. pot da naștere frecvent la hemoragii.

6) METODE DE DIAGNOSTIC PRECOCE ALE CANCERULUI MUCOASEI BUCALE

Spre deosebire de alte regiuni ale corpului, la nivelul mucoasei bucale nu au apărut metode foarte noi de investigare paraclinică pentru diagnosticul precoce al carcinomului. Datorită marii sale accesibilități, examenul clinic rămâne cel mai valabil instrument în diagnosticul timpuriu al cancerului de mucoasă. Buna cunoaștere a leziunilor cu potențial de malignizare, a formelor de debut de cancer, precum și cea mai potrivită atitudine terapeutică față de acestea, **constituie cele mai eficiente arme de prevenire și combatere a carcinomului de mucoasă.**

Cu toate acestea, metodele complementare de diagnostic precoce pot lămuri uneori în mod apreciabil caracterul malign sau benign al unei leziuni de mucoasă. Dintre aceste metode cele mai importante sunt:

1) Stomatoscopia

Introdusă în stomatologie de către Fasske și colab. 1958 și la noi în țară de către Valentin Popescu și Sturza 1968 oferă avantajul unui examen foarte detaliat al leziunii cu ajutorul stomatoscopului (colposcop Hinselman adaptat pentru examenul mucoasei bucale). Prin mărirea de circa 20-30 de ori a leziunii și prin luminarea ei foarte puternică, se pot observa prin transparența mucoasei modificări de morfologie a leziunii (îngroșări neregulate, eroziuni și ulcerații, proliferări granulative, apariția de fisuri, modificări de calibru și dispoziție a vaselor din corion) sugestive pentru o eventuală tendință de malignizare. Metoda mai are avantajul că prin fotografiile executate pune la dispoziție un element valoros de comparație atunci când se apreciază evoluția în timp a leziunii.

De asemenea poate furniza date utile privind zona cea mai sugestivă a leziunii de unde trebuie prelevat un fragment biopsic. Se poate asocia cu colorația intravitală a mucoasei. Cu toate avantajele sus menționate, stomatoscopia a rămas destul de puțin răspândită datorită unor limite care țin

atât de metoda propriu-zisă, cât și de experiența examinatorului.

Astfel stomatoscopia rămâne doar un examen de suprafață, putând furniza numai informații generale asupra caracterului benign sau malign al leziunii. Ea nu poate da informații privind arhitectonica sau gradul de displazie al epiteliului lezional, prezentând doar o valoare redusă în leziunile hiperkeratozice ale mucoasei.

Metoda necesită o aparatură adecvată și o suficient de mare experiență din partea examinatorului. În plus aprecierea gradului modificărilor observate rămâne totuși o chestiune subiectivă.

Din aceste motive stomatoscopia nu a cunoscut o extindere largă în practică.

2) Citologia exfoliativă (Papanicolau)

Folosește examenul produsului rezultat prin raclarea superficială a leziunilor respective etalat pe lamă, fixat și colorat după diferite tehnici (Papanicolau, May-Grunvald-Giemsa etc.).

Prelevarea se poate face direct cu ajutorul lamei sau cu ajutorul unei spatule. Frotiul obținut și colorat este examinat la microscop. Modificările celulare observate pot fi sau nu sugestive pentru diagnosticul de malignitate. Astfel de modificări care trădează caracterul neoplazic al leziunii sunt:

- **modificări nucleare**: anizonucleoză, polimorfism nuclear, celule multinucle-ate, inegalități de culoare a nucleilor, cromatină dispusă anarhic, nuclei măriți de volum, prezența de mitoze atipice, modificări ale conturului nuclear, nucleoli măriți sau în număr crescut.

- **modificări ale morfologiei celulare**: celule bizare cu diverse forme anormale mergând până la monstrozități celulare, raport nucleo-citoplasmatic inversat, policromazie, anizocitoză, vacuolizări sau incluziuni citoplasmatice.

Interpretarea frotiurilor după diferitele grade de modificări observate se poate încadra în cinci clase după **Papanicolau-Traut:**

Clasa I - absența celulelor atipice

Clasa II - celule anormale dar fără semne de malignitate (prezente în special celule inflamatorii)

Clasa III - celule cu atipii minore, sugestive dar neconcludente pentru malignitate

Clasa IV - celule atipice izolate sau grupate, extrem de sugestive pentru malignitate. Paralel pot aparea celule inflamatorii.

Clasa V - celule atipice în număr mare, cu anomalii importante prezentând un net caracter de malignitate.

Deși o serie de autori au raportat un indice de acuratețe foarte crescut examenului citologic (concordanța examenului citologic histopatologic în procente de: Valerian Popescu 72%, Watanabe 87%, Pape 85%) acesta prezintă numai un caracter orientativ privind malignitatea unei leziuni, datorită

numărului uneori apreciabil de rezultate fals negative.

Valoarea citologiei exfoliate în examenul leziunilor mucoasei bucal o chestiune viu discutată în literatură. Astfel utilizarea ei pentru apr gradului de displazie a leucoplaziilor nu a dus la rezultate încurajato poate furniza însă informații privind tipul de keratinizare al acestor cunoscut fiind că leucoplaziile care prezintă parakeratoză prezintă și un mai mare de displazii.

Metoda a dat rezultate mai bune în confirmarea diagnosticului de ca în cazul leziunilor catalogate clinic în acest fel. Concordanța diagno clinic-histopatologic a fost în aceste situații de circa 84% (Schwarz și 1981). Cu toate acestea autorii atrag atenția că citologia nu poate examenul biopsic ci doar îl poate orienta.

În general la ora actuală majoritatea specialiștilor consid citologia exfoliativă este indicată numai în leziunile ulcerative sau hiperkeratozice cronice ale mucoasei, pentru a stabili caracterul lor benign sau malign. Ea nu poate înlocui biopsia ci doar o poate prec anumite situații.

Există cazuri însă în care citologia exfoliativă poate constitui un e complementar de valoare în diagnosticul unor afecțiuni, cum sunt de e leziunile bucale ale dermatozelor buloase, dintre care cel mai frecvent este pemfigusul vulgar. Uneori aceste leziuni pot preceda cu mult timp leziunile cutanate. Ele prezintă deseori un tablou clinic nespecific, pretâ în anumite situații la confuzii de diagnostic cu unele forme de del carcinomului de mucoasă. Citodiagnosticul efectuat în astfel de leziuni evidență celule distrofice cu nucleu intens bazofil voluminos (celule rezultate din acantoliza stratului spinos. În cazul afecțiunilor vir mucoasei, citodiagnosticul poate orienta în mod semnificativ diagnost coroborare cu aspectul clinic al leziunilor. Astfel în cazul stomatitei he examenul frotiului pune în evidență celule multinucleate caracteristice.

3) Colorația vitală

Se bazează pe proprietatea unor coloranți de a se fixa selectiv pe a structuri tisulare sau celulare. Au fost folosite metodele Lahm-Schiller (1 soluție de Lugol, impregnarea cu Acrydin oranj, colorația cu albas toluidină (Richard 1963).

Această din urmă metodă preluată din ginecologie unde servea punerea în evidență a displaziilor colului uterin, a fost aplicată în stomat de Niebel 1964 și Shedd 1965 în același scop. Ea se bazează pe propr albastrului de toluidină de a se fixa pe materialul nuclear (ADN) în spe celulelor canceroase. Intensitatea colorației este proporțională cu densit

mărimea nucleilor pe unitatea de volum lezional. Astfel leziunile benigne se colorează în albastru palid, iar culoarea dispare după ștergere cu acid acetic 1%, în timp ce leziunile maligne se colorează albastru închis, culoarea nedispărând prin ștergere. Ea se menține și după 24 de ore. Metoda este simplă, rapidă, are o bună acuratețe, delimitând net zonele suspectate din suprafața unor leziuni de mucoasă, sau din zonele mai greu vizibile ale acesteia. Tehnica de aplicare este următoarea : se aplică colorantul prin tamponarea leziunii. Pacientul clătește gura cu apă. Se șterge leziunea cu soluție de acid acetic 1%, apoi clătește din nou cu apă. Rezultatul, se citește imediat.

Desigur ea nu este o metodă de diagnostic de certitudine și nu poate înlocui examenul histopatologic. Principala critică ce i s-a adus a fost procentele uneori mari de rezultate fals pozitive, mai ales în cazul leziunilor inflamatorii ale mucoasei. Cu toate aceste limite, studii recente i-au reconfirmat valoarea de adjuvant util al examenului clinic și histopatologic, în special datorită înbunătățirilor de tehnică. Din acest motiv gradul său de acuratețe a crescut considerabil. Astfel Mashberg 1980 pe un număr de 235 de leziuni de mucoasă (105 carcinoame și 130 de alte tipuri de leziuni) găsește un procent de 4,8% rezultate fals negative prin această metodă, deci un indice de acuratețe de 95,2%. Rezultate fals pozitive (leziuni apreciate a fi carcinoame) au fost de 8,5%, cifră oricum mult mai mică decât 28,5% cât au fost apreciate numai pe baze clinice. Pentru a scădea procentul de rezultate fals pozitive, autorul recomandă ca înainte de aplicarea colorantului să se înlăture toți factorii iritativi locali și să se instituie un tratament antiinflamator nespecific timp de 10-14 zile. Acest interval este, în general, suficient pentru vindecarea unor leziuni inflamatorii sau traumatice benigne.

Concluzii asemănătoare publică Silverman și colab. 1984 care raportează un indice de acuratețe al metodei de 91% (2% rezultate fals negative și 30% rezultate fals pozitive în cazul unor leziuni benigne). Simplitatea și eficiența metodei a făcut pe unii autori să propună clătirea cu albastru de toluidină ca pe un test „screening" pentru diagnosticul carcinoamelor de mucoasă pe loturi mari de populație. Cu toate aceste avantaje, opinia unanimă a tuturor specialiștilor este că acest test nu servește singur ca o metodă de diagnostic. Valoarea sa constă în faptul că el semnalează examinatorului prezența unor zone înalt displazice sau malignizate pe suprafața unor leziuni de mucoasă, orientând prelevarea biopsiei tocmai către aceste zone. Examenul histopatologic rămâne obligatoriu în toate aceste situații.

4) Examenul biopsic

Are ca obiect prelevarea de țesut lezional în vederea examenului histopatologic. Reprezintă cel mai sigur mijloc de diagnostic în cazul leziunilor de mucoasă. În cazul leziunilor limitate este indicată *excizia biopsică*; întreaga

leziune este circumscrisă printr-o incizie în „felie de portocală" și îndepărtată în limite de siguranță oncologică.

În cazul leziunilor întinse cu aspect neomogen, polimorf, care se pretează la un diagnostic diferențial cu carcinomul, sediul optim de prelevare a fragmentului e bine să fie stabilit printr-o colorație intravitală prealabilă. Aceasta pune în evidență zonele cele mai suspecte ale leziunii. Atunci când acest examen rămâne negativ, aprecierea clinică stabilește zona cea mai reprezentativă pentru prelevarea biopsiei. Fragmentul de mucoasă trebuie să fie suficient de mare pentru a se obține niște secțiuni histologice complete care să cuprindă atât epiteliul cât și corionul. Fragmentele prea mici pe lângă dificultățile de orientare în cadrul blocului de incluzie dau secțiuni neconcludente pentru un examen histopatologic cu valoare diagnostică (secțiuni incomplete prin lipsa sau exfolierea epiteliului, a corionului, sau prea oblice datorită orientării incorecte). În cazul leziunilor ulcerative întinse este indicată prelevarea fragmentului din marginea ulcerației, el trebuind să cuprindă atât o zonă de ulcerație cât și țesut indemn din vecinătate. Fragmentul trebuie prelevat cu instrumente foarte tăioase (foarfecă, bisturiu) incizia trebuie să fie unică, netă, fără reveniri. O prelevare sau manipulare necorespunzătoare a fragmentului biopsic poate duce la dilacerarea mucoasei sau la „clivarea" epiteliului care se detașează de corion. Această tendință la „clivaj" apare foarte pregnant în afecțiunile veziculo-buloase sau ulcerative ale mucoasei.

Nu este indicată prelevarea de biopsii în cabinetul stomatologic. Acest examen este preferabil să fie făcut în cadrul unor servicii specializate (spitale, secții de chirurgie buco-maxilo-facială, etc.) întrucât prelevarea, prelucrarea fragmentului și examenul histopatologic cer atât un personal specializat și experimentat în acest sens, cât și o strânsă colaborare cu alte specialități medicale (anatomie patologică, dermatologie, etc).

PAPILOMA VIRUSURILE (H.P.V.)

DATE GENERALE

Cercetările ultimilor 10 ani au subliniat tot mai mult posibilul rol al papiloma virusurilor în apariția carcinomului atât în sfera genitală cât și bucală.

Virusuri epidermo și epiteliotrope, H.P.V. pot produce foarte multe tipuri de tumori benigne atât la om cât și la animale. Acest efect al papiloma virusurilor este cunoscut de multă vreme.

Papiloma virusurile umane (H.P.V.) pot produce atât tumori **benigne cutaneo-mucoase** (verucile plane, hiperplazie epitelială focală maladia Heck, condilo-matoza genitală și orală, displazii ale colului uterin, papiloame, keratoacantom etc.) cât și **maligne** (neoplazii ale colului uterin, neoplazii intraepiteliale genitale, carcinoame genitale, papuloza Bovenoidă, carcinoame laringiene, etc.) Anumite afecțiuni pot fi transmise de la animale la om (verucile măcelarilor). Până în prezent au fost descrise peste 50 de specii diferite de papiloma virus. Ele aparțin familiei Papova virusuri, sunt virusuri ADN, prezintă o capsulă externă și un tropism atât pentru epiteliile keratinizate (piele) cât și pentru mucoase (genitală, uretrală, laringiană, bucală, anală).

Contaminarea se face din mediul exterior prin contact direct cu fragmente tisulare infectate, prin unele zone abrazate de piele sau mucoasă.

Fragmente libere de ADN viral pot fi întâlnite în straturile suprabazale în timp ce **virusurile complete** apar în straturile superficiale, granular și cornos ale pielii și mucoaselor. Maturarea particulelor virale are deci loc în grosimea epiteliului, iar particulele virale astfel formate sunt eliminate în exterior odată cu stratul exfoliator al pielii sau mucoaselor.

Spre deosebire de alte virusuri, prin localizarea lor particulară în piele și mucoase H.P.V. scapă într-o bună măsură controlului imunitar, persistând timp îndelungat în aceste țesuturi unde pot da naștere la multitudinea de leziuni menționate mai sus. O bună parte din aceste leziuni cum sunt verucile și condiloamele pot fi contagioase.

Există câteva ipoteze care ar explica faptul că virusul nu poate fi suprimat de către sistemul imun:

1) Virusul **nu produce un efect citopatic net** ce are ca rezultat distrugerea celulei gazdă și eliberarea particulelor virale nou formate. Astfel virusul este adăpostit de înseși celulele organismului gazdă. Nu produce alterări ale antigenelor de membrană.

2) Replicarea virală are loc pe măsura maturării epiteliului astfel încât **particulele virale mature se elimină** odată cu stratul exfoliator.

3) Straturile superficiale ale pielii și epiteliilor sunt mai **puțin accesibile** controlului celulelor imuno competente (celule Langerhans).

4) Virusurile sau particulele virale intracelulare **ar altera capacitatea keratinocitelor** de a produce citokine, fapt ce are drept consecință scăderea funcțiilor și numărului celulelor Langerhans care depind de IL-1. Astfel țesuturile infectate cu HPV sunt sărace în celule Langerhans fapt observat în urma unor cercetări specifice.

5) Activarea celuleor T supresoare de către antigenele virale.

Posibil prin toate aceste mecanisme sau prin altele încă necunoscute, virusul rămâne cantonat în piele și epiteliu dând naștere la așa zisa **infecție persistentă cu HPV.** Aflat pentru mult timp în această stare, papiloma virusurile pot interfera cu funcțiile normale celulare putând da naștere unor afecțiuni, cum sunt tumorile virale, sau se pot integra în genomul celular dând naștere împreună cu alți factori unor modificări premaligne (displazii, papuloza Bovenoidă, carcinom). Ca și alte epitelii mucoasa bucală poate fi infestată cu o serie de tulpini de HPV. Astfel Scully și Maitland 1987, 1991 semnalează prezența de HPV 16 la peste 40% din eșantioanele de mucoasă bucală normală examinate.

Prezența HPV într-un procent atât de ridicat de cazuri, sugerează faptul că mucoasa normală servește ca un „rezervor" atât de papiloma virusuri cât și de alte specii virale cum ar fi virusul Epstein Barr.

Aceste rezultate concordă cu alte multiple cercetări care au pus în evidență prezența HPV în numeroase afecțiuni ale mucoasei bucale.

1. Verucile și papiloamele bucale

Sunt corespondentele mucose ale verucilor cutanate. Sunt mici tumori benigne epiteliale cu un ax vascular redus.

Până în prezent nu se știe dacă toate papiloamele bucale sunt de origine virală. O parte din ele sunt legate de HPV care produc verucile cutanate, o altă parte de alte tulpini de papiloma virusuri.

- **Verucile vulgare** pot fi întâlnite mai des la nivelul roșului de buze, la limita cu mucoasa sau tegumentul. Au un aspect asemănător celor cutanate: mici tumorete sesile, rotunjite, bine delimitate, sub un centimetru diametru, cel mai frecvent izolate. Uneori pot fi observate veruci multiple care însă sunt separate fără tendință de confluare.

Suprafața lor prezintă un aspect granular exofitic papilomatos, keratinizat. Sunt suple, nedureroase, nu produc decât tulburări estetice.

• **Paplioamele orale** apar ca mici mase tumorale izolate de culoare roz-cenușie, bine delimitate, în general pediculate, cu suprafața neregulată papilomatos-exofitică, keratinizată. Apar mai frecvent la nivelul palatului dur și moale, obraji, buze, planșeu.

Histologic, leziunea apare ca o excrescență epitelială ramificată, cu multiple prelungiri care conțin un ax conjunctivo vascular acoperit cu un epiteliu îngroșat. Uneori aceste prelungiri pot prezenta „ramificații" secundare.

Epiteliu lezional este keratinizat în peste 80% din cazuri.

Uneori pot fi observate atipii de grade minore.

Diagnosticul diferențial se face cu condilomul acuminat, diskeratomul veru-cos (maladia Darier localizată) sau maladia Heck.

Tratamentul este chirurgical.

2. Condiloma acuminatum

Este o leziune asemănătoare verucilor și papiloamelor dar mai întinsă, întâlnită atât la nivelul regiuni ano-genitale cât și bucale.

Etiologia este virală (HPV subtip 6 și 11).

Aspect clinic. Leziunea inițială apare sub forma unor grupuri de noduli multipli cu suprafață netedă, de culoare roz care pe măsură ce cresc prezintă tendință de confluare.

Leziunile avansate apar sub unei zone papilomatoase întinse (2-4 cm) cu aspect exofitic, formată din multiple papiloame adunate laolaltă, de mărimi variabile, keratinizate sau nu. Tumora prezintă o bază largă de implantare, o culoare roz-cenușie, este suplă, asimptomatică. Deși leziunile sunt extinse, creșterea lor are o tendință treptată de autolimitare.

Aspect histologic - leziunea prezintă prelungiri papilare multiple, cu un ax conjunctiv vascular, acoperite de un epiteliu pavimentos stratificat mai îngroșat. Pot fi keratinizat sau nu. Celulele straturilor superficiale prezintă nuclei picnotici, uneori „crenelați" deseori înconjurați de o zonă de citoplasmă clară. Celulele astfel modificate se numesc **„koilocite"** și sunt rezultatul unor alterări virale.

Diagnosticul diferențial se face cu verucile vulgare, hiperplazia epitelială focală, leucoplazie verucoasă sau carcinomul verucos.

Tratamentul este chirurgical, urmat însă frecvent de recidive locale. pentru prevenirea acestora s-a recomandat un tratament prealabil cu interferon.

3. Hiperplazia epitelială focală (Maladia Heck)

Este o afecțiune rară cutaneo-mucoasă de origine virală, întâlnită mai frecvent la anumite grupe de populație și în anumite zone geografice (indieni americani, eschimoși, mexicani, etc.).

Etiologie. Recent s-a dovedit că leziunea este produsă de HPV tip 13. Este posibil ca și unii factori genetici să fie implicați în apariția ei.

Aspect clinic. Afecțiunea se prezintă sub forma unor mici mase nodulare multiple, distribuie pe o zonă de mucoasă, localizate preferențial pe mucoasa bucală, labială și limbă. Leziunile apar ca mici noduli rotunjiți de (3-5 mm diametru) culoare roz-cenușie asemănătoare cu mucoasa normală. Suprafața lor este netedă, rareori keratinizată. Leziunile apar însă din copilărie și sunt asimptomatice.

Histologic - leziunea prezintă un epiteliu îngroșat, acantozic, parakeratozic, cu o joncțiune epitelio-conjunctivă neregulată adâncită. Prelungirile interpapilare sunt diluate, late putând prezenta un aspect „fuzionat". În stratul spinos pot fi observate multiple celule balonizate iar în straturile superficiale pot fi observate koilocite.

Tratamentul - vizează corectarea chirurgicală numai în cazul leziunilor extinse.

4. HPV și carcinomul de mucoasă

Până în prezent a fost dovedit că în leziunile virale benigne produse de HPV (veruci, condiloame, papiloame) fragmentele virale se prezintă sub formă de monomeri sau oligomeri de ADN situate episomal, deci **în afara genomului.**

S-a presupus în același timp că integrarea ADN-ului viral în genom, integrare ce produce deleții sau fragmentare ale genelor poate fi legată de apariția carcinomului de mucoasă. Acest lucru era susținut de observații potrivit cărora 46% din carcinoamele de planșeu sau limbă conțineau papiloma virus 16 (Maitland și colab. 1987).

Mai mult **HPV 16 era implicat în carcinogeneza de col uterin**, în care expresia unor oncogene active bine cunoscute (c-myc, C-Ha-ras) era foarte crescută. Expresia acestor oncogene se traducea prin sinteza unor proteine asemănătoare factorului de creștere epiteliale (EGF), dar cu rol în apariția celulelor tumorale.

Se pare deci că HPV întrunește condițiile majore pentru a fi considerat virus oncogen cel puțin în anumite neoplasme.

Cu toate acestea la o analiză lărgită a unui număr mare de biopsii din carcinoamele orale, ADN-ul HPV a fost găsit episomal, numai puține celule tumorale prezentându-l inclus în genom. De asemenea observații certe că papiloma virusul se află într-un procent mare de leziuni bucale și de asemenea în peste 46% din cazuri în mucoasa bucală normală, fac ca rolul său oncogen să fie discutabil. Potrivit altor opinii (Hauser 1986) virusul ar putea influența mecanismul celular de supraveghere a mutațiilor. Aceste mecanisme celulare controlate de gene supresoare sau anti-oncogene ar putea suferi la rândul lor

mutații, deci alterări sub acțiunea HPV. În orice caz, chiar rolul HPV în apariția carcinomului de mucoasă bucală, nu a fost dovedit în totalitate, prezența virusului în mucoasa normală și în alte leziuni orale într-un procent mare de cazuri nu îl exclud din etiologia acestei afecțiuni. Activitatea sa este favorizată atât de starea de „infecție virală persistentă" la nivelul mucoasei bucale, cât și de acțiunea sinergică a altor factori co-carcinogenetici.

LICHENUL PLAN BUCAL

Lichenul plan bucal, dermatoză cutaneo-mucosă de natură necunoscută, poate apărea ca o afecțiune independentă a mucoasei bucale.

22- 60% din pacienții cu lichen plan cutanat prezintă și leziuni bucale, iar 5-44% din pacienții cu leziuni bucale prezentați la stomatolog au și erupții cutanate.

1. Incidența lichenului plan în rândul populației este apreciată la 0,5-2,5% după diferite statistici. Afecțiunea interesează ceva mai mult sexul feminin, apare mai des în a 4, 5, 6 decadă de viață.

2. Etiologie și patogenie

Evenimentul primar patologic în lichenul plan este **alterarea vacuolară sau hidropică a celulelor bazale.**

Această afectare pare a fi rezultatul unui proces imun mediat celular, în care sunt implicate celulele Langerhans, macrofagele și celulele T.

S-a presupus că celulele Langerhans recunosc și prelucrează un antigen încă necunoscut fie exogen fie endogen. Antigenul prelucrat este apoi prezentat limfocitelor T care devin activate, proliferează și sunt atrase în zona sub acțiunea IL-1 produsă de către macrofage sau celulele Langerhans.

IL-1 stimulează celulele T activate să secrete IL-2 care stimulează la rândul ei proliferarea a noi contingente de celule T (acțiune de recrutare). De asemenea celu-lele T activate secretă gama interferon care induce apariția pe suprafața keratino-citelor a antigenelor de histocompatibilitate clasa II (HLA-DR). Ritmul mitotic și torn over-ul epitelial cresc și ele.

Atunci când și keratinocitele exprimă în mod anormal gruparea HLA-DR pe suprafață, ele pot atrage și contacta limfocitele ce prezintă în mod obișnuit această grupare. Astfel între cele două categorii de celule se stabilesc contacte care au ca rezultat transferul unei informații antigenice eronate. Prin acest mecanism auto antigene pot fi recunoscute ca străine (non self) rezultând astfel un răspuns autoimun.

Distrugerea stratului bazal poate fi explicată și prin faptul ca celulele sale pot prezenta pe suprafață antigene care sunt structural asemănătoare cu antigene străine și care pot fi recunoscute eronat („confundate") de către celulele T. Acestea devin citotoxice, declanșând o reacție de hipersensibilitate

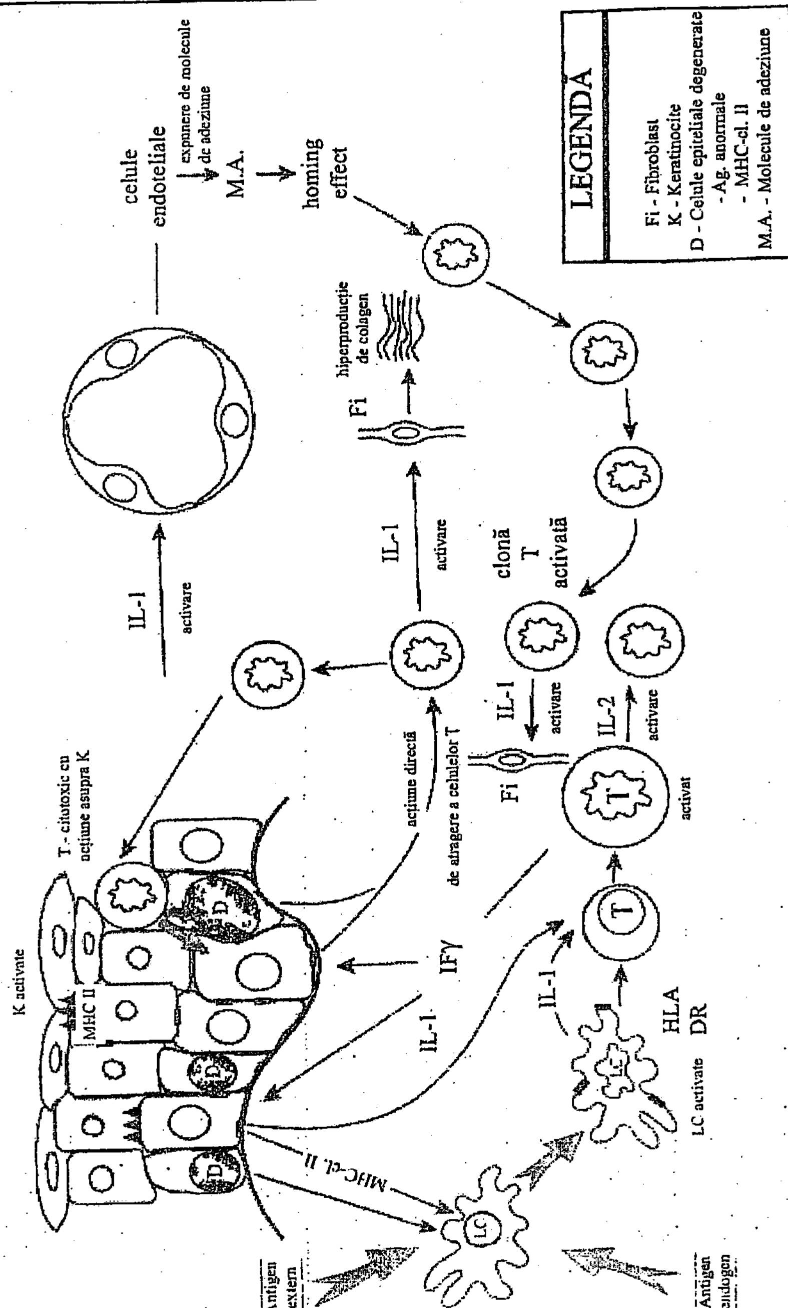


Fig. 23 Mecanismul imunologic de debut presupus în lichenul plan

asemănătoare celor din respingerile de grefe (Tip IV).

Stimulii necunoscuți care modifică configurația normală de membrană a keratinocitelor, pot induce și activarea acestor celule, care produc citokine pro inflamatorii și molecule de adeziune. Acest fapt atrage după sine migrarea unor grupe de celule T în zonă și deci amplificarea reacției inițiale. Mecanismul fiziopatologic al bolii poate fi rezumat schematic în figura 23.

Deși există progrese notabile în elucidarea mecanismului fiziopatologic al lichenului plan, etiologia sa rămâne în mare parte necunoscută. S-au stabilit câteva grupe mari de factori cauzali sau mai bine spus asocieri cu afecțiuni generale sau factori predispozanți de altă natură. Astfel în prezent putem considera lichenul plan de fapt o reacție imunitară inițială și apoi eventual întreținută de o serie de agenți etiologici numai în parte cunoscuți. Din acest motiv se poate considera că există o diferență între lichenul plan idiopatic și reacțiile lichenoide din cadrul unor alte entități patologice, toate însă având un aspect clinic asemănător.

Astfel putem deosebi:

- <u>a) Reacții lichenoide ca răspuns la materialele dentare sau iritații de diverse naturi (Reacții lichenoide de contact)</u> (aliaje de punți amalgame, compozite, galvanism etc.) considerate mai mult ca o reacție imunitară locală asemănătoare hipersensibilității de contact.

<u>b) Erupții lichenoide mucoase și cutanate după medicamente</u> - există o lungă listă de medicamente sau substanțe chimice generatoare de lichen plan, printre care se pot enumera: antimalaricele de sinteza, sărurile de aur, beta blocantele, antiinfla-matorii nesteroide, metil dopa, revelatori pentru fotografii etc. Recunoașterea unor astfel de reacții este importantă dată fiind reversibilitatea lor după eliminarea substanței cauzale.

<u>*c) Erupții de lichen în boala de „Grefă contra primitor" (G.V.H.R.)*</u> - erupții lichenoide importante cutanate și mucoase au fost observate la peste 30% din pacienții cu grefe reușite de măduvă osoasă proaspătă. La acești pacienți cu imunosupresie medicamentoasă, celulele imunitare active ale grefonului pot induce aceste leziuni, perfect asemănătoare clinic și histologic cu cele din lichenul plan idiopatic.

<u>*d) Lichenul plan asociat cu diverse afecțiuni generale:*</u>

• <u>*Asocierea cu diabetul biochimic sau manifest*</u> (Sindrom Grinspan) este un fapt bine cunoscut. Procentul de asociere este variabil între 10-60%. Starea generală, gradul de compensare al maladiei influențează și evoluția locală a leziunilor.

• <u>*Asocierea cu hepatopatiile cronice*</u> a fost comunicate într-un procent de circa 13-20% din cazuri după diferite statistici. Este o formă de lichen plan deosebit de rebelă la tratament, gravitatea sa fiind direct proporțională cu gradul de alterare a stării generale.

• *Asocierea cu alte afecțiuni autoimune* (lupus eritematos, pemfigoid, colită ulcerativă.

e) Lichen plan idiopatic - este cel mai des întâlnit. De cele mai multe ori cauzele lichenului plan bucal rămân necunoscute. Deseori în etiologia sa au fost incriminate *stress-ul intens* sau șocuri emoționale puternice. Leziunile bucale sunt asemănătoare sau chiar identice cu cele din alte tipuri de lichen plan. Nefiind legat aparent de nici un factor decelabil nici tratamentul sau nu este satisfăcător, iar evoluția de lungă durată.

IMUNOPATOGENIA LEZIUNILOR DE LICHEN PLAN

Mecanismul fiziopatologic expus mai sus este, în final, comun reacțiilor lichenoide chiar dacă acestea pot avea origini etiologice diferite. În funcție de tipul de lichen plan întâlnit, pot fi presupuse mai multe mecanisme imunologice declanșatoare.

1. Leziunile lichenoide de contact (la amalgam, aliaje de punți, etc.)

În cazul reacțiilor la amalgam, ce apar la bolnavii care prezintă o hipersensibilitate la mercur, dovedită prin teste epicutanate, se presupune următorul mecanism: mercurul eliberat treptat din obturații se combină cu o proteină proprie din structura epiteliului. Iau naștere conjugate mercur-proteină cu rol antigenic, care sunt captate și procesate de celulele Langerhans. Antigenul este prezentat apoi celulelor T din prima stație ganglionară aferentă. Acestea devin celule T activate, suferă un proces de expansiune (diviziune) celulară.

O parte din aceste celule se deplasează în epiteliu ca celule T citotoxice, iar o altă parte rămân ca celule T de memorie. La un al doilea contact cu antigenul procesat și prezentat de către celulele Langerhans, răspunsul celulelor T este mult mai prompt și mai amplificat datorită reacției de recrutare. Celulele T activate prin eliberarea de citokine pot iniția astfel o reacție lichenoidă.

2. Lichenul plan asociat bolii „grefa contra primitor" (G.V.H.D.)

Celulele T ale grefonului recunosc grupările MHC-clasa II exprimate de către celulele prezentatoare de antigen ale primitorului, ca pe niște molecule de clasa II modificate de anumite proteine străine. Anumite clone de celule T cu funcție de supraveghere cutaneo-mucoasa vor fi activate de aceste grupări MHC modificate, suferă un proces de recrutare, dând naștere unui infiltrat inflamator foarte activ. Prin eliminare de citokine (Il-2, IFNγ, Il-1) dau naștere unei erupții lichenoide acute de tip G.V.H.D.

3. Lichenul plan bucal idiopatic

Poate fi considerat în prezent o boală autoimună pe baza următoarelor argumente:

- vârsta pacienților (adulta târzie);
- predilecția pentru sexul feminin;

- asocierea frecventă cu alte boli autoimune;
- anumite subgrupe MHC clasa I bănuite ca predispun la autoimunitate.

El poate fi declanșat de către unele autoantigene.

Se pare că țesutul limfoid periferic ar conține o populație de celule T autoreactive, care au scăpat deletiei din timus în primii ani de viață și prezint un potențial pericol pentru organism. În condiții anormale aceste celule T autoreactive sunt reprimate.

Diferiți stimuli pot însă „debloca" aceste celule dând naștere unei afecțiun autoimune. Dintre aceștia putem enumera:

- reactivitatea încrucișată între antigene străine și cele proprii;
- superantigenele.

Celulele T activate autoreactive pot recunoaște autoantigene din mucoas bucală ca pe antigene străine, suferă o reacție de „recrutare" dând naștere unu infiltrat subepitelial foarte activ. Prin citokinele eliberate vor da naștere apo unei reacții lichenoide.

Deși în toate aceste trei tipuri de reacții lichenoide antigenele specifice difer între ele, peptidele antigenice sunt expuse de către același tip de celul prezentatoare de antigen, localizate în mucoasa bucală. Răspunsul celular T car dirijează reacția imună este în fapt identic în toate aceste tipuri de lichen plar Infiltratul celular subepitelial format din celule imunocompetente (celule T macrofage și ocazional plasmocite în cazul lichenului plan) prin citokinele eliberat va activa celulele proprii ale mucoasei bucale (keratinocite) dând astfel naștere une reacții lichenoide. Aceasta reacție se poate amplifica datorită răspunsulu keratinocitelor (secreției de Il-1) și datorită activării celulelor endoteliale.

3. Aspectul clinic

• ***Leziunile cutanate*** apar sub forma unor papule poligonale, mici, turtite de culoare roz-violacee sau brune, care după dispariție pot lăsa zone pigmentare Erupțiile interesează mai mult zonele flexoare ale membrelor și trunchiului.

• ***Leziunile bucale*** prezintă forme clinice multiple, polimorfe rezultate di asocierea unor leziuni elementare. De multe ori însă lichenul plan bucal poat prezenta și forme lezionale tipice relativ ușor de recunoscut.

Leziunile clinice pot fi grupate astfel:

1. Leziuni keratozice - enumerare

• ***Papule***: se prezintă ca mici proeminențe keratozice, reliefate, albe, de 1-: mm diametru, diseminate sau grupate în rețele sau plăci. Pot exista ca atare sau apar în vecinătatea altor leziuni.

• ***Rețele*** (formă reticulară) apar ca striații keratozice liniare sau ramificate dispuse în rețele ce amintesc un aspect de dantelă. Aceste rețele pot fi mai laxe

sau mai dense dispuse linear - ramificat, anulare sau confluând în placarde. Uneori leziunile reticulare iau naștere din fuzionarea unor papule dense. Leziunile astfel formate capătă un aspect reticular - papular reliefat, pe un fond de mucoasă normală. Este forma tipică de *erupție lichenoidă recentă*.

Alteori leziunile reticulare sunt fine, dense, șterse, nereliefate ocupând suprafețe întinse de mucoasă. Este aspectul tipic de *lichen plan medicamentos*.

- ***Placarde*** (sau plăci) - se prezintă sub forma unor zone keratozice de întindere variabilă, albe, sidefii, cu suprafață netedă sau rugoasă ușor reliefate sau plate. Pot rezulta din confluarea unor papule sau rețele foarte dense pe unitatea de suprafață. Deseori sunt foarte asemănătoare cu leucoplaziile dar spre deosebire de acestea prezintă de cele mai multe ori o dispoziție simetrică. Apar mai frecvent la nivelul mucoasei jugale și limbii unde dau naștere la zone depapilate.

2) Leziuni atrofice

Apar ca zone eritematoase de epiteliu subțiat, izolate sau intricate cu leziuni reticulare, papulare sau erozive. Proporția de leziuni keratozice și atrofice este variabilă de la caz la caz realizând aspecte polimorfe, variate.

Atunci când leziunile atrofice apar la nivelul gingiei fixe dau naștere unei forme clinice particulare, ***„gingivita descuamativă"***. Aspectul clinic este al unor leziuni atrofice întinse, situate în special pe versantul vestibular al gingiei. Uneori leziunea poate prezenta un amestec de leziuni atrofice, reticulare sau keratozice nespecifice. Alteori atofia alternează cu eroziuni, keratoză și ulcerații ale gingiei dând naștere unei gingivite descuamative nespecifice, ce poate apărea și în unele afecțiuni buloase ale cavității bucale (pemfigoid benign, lupus eritematos discoid). Leziunile atrofice sunt considerate de Kuffer ca fiind o consecință a evoluției cronice de lungă durată a bolii ce alterează epiteliul.

3) Leziuni erozive sau ulcerative

Apar frecvent pe fondul mucoasei interesate de leziuni lichenoide. Ele sunt consecința unor leziuni degenerative severe ale stratului bazal, ce duc la necroza epiteliului acoperitor. Apar mai frecvent în zona jugală posterioară adiacentă molarilor inferiori sau la nivelul limbii.

4) Leziuni buloase sau veziculare

Sunt rar întâlnite ca atare, întrucât se sparg rapid datorită traumelor mecanice generând ulcerații întinse.

Leziunile menționate mai sus apar numai uneori în formă „pură", individuală. De exemplu leziunile papular-reticulare din erupțiile recente sau leziunile ulcerative izolate ale limbii. De cele mai multe ori ele apar asociate în forme clinice variate, complexe în care predomină una sau alta din leziuni.

Acest ***polimorfism lezional*** în funcție de vechimea bolii este o caracteristică a lichenului plan bucal. Pot apărea leziuni de o mare varietate clinică, care pot simula numeroase alte afecțiuni de mucoasă (eritroplazie, leucoplazii pătate, afecțiuni buloase, carcinom cu debut în suprafață etc.) făcând uneori dificil un diagnostic diferențial.

O altă caracteristică a leziunilor de lichen plan bucal este ***dinamismul leziunilor***. Netratate leziunile își modifică aspectul și întinderea în timp. Acest dinamism clinic reflectă în fapt două procese fiziopatologice întâlnite în lichenul plan și anume: pe de-o parte distrugerea celulelor bazale pe arii mai mult sau mai puțin întinse, reflectată prin atrofie, eroziune, ulcerații, iar pe de alta parte tendințele reparatorii ale leziunilor prin migrarea celulelor indemne din zonele adiacente.

O a treia caracteristică a leziunilor de lichen plan bucal este ***gradul de intensitate*** al acestora. După Laufer și Kuffer 1971 putem descrie o formă clinică „liniștită" (sau clasică) și o formă clinică „acută". Forma „liniștită" semnifică leziuni reduse, asimptomatice, de cele mai multe ori keratozice.

Forma „acută" definită de Tovaru și Sturza 1981 este o formă lezională întinsă caracterizată prin:

- leziuni multiple foarte dense pe unitatea de suprafață;
- mai mult de trei zone diferite ale cavității bucale interesate de diferite tipuri de leziuni;
- prezența de multiple eroziuni sau ulcerații asociate (leziuni acute);
- tulburări funcționale importante (masticație, fonație) ce generează suferințe bolnavilor.

Localizarea leziunilor

Este destul de caracteristică. Ele sunt simetrice în peste 95% din cazuri. De asemenea în peste 90% din cazuri interesează bilateral mucoasa jugală și fundurile de sac vecine în 1/3 posterioară; 1/3 anterioară retrocomisurală este rareori afectată. Acest lucru le diferențiază de keratozele tabacice deseori asemănătoare, care debutează retrocomisural având tendință de extindere spre posterior pe mucoasa jugală.

După mucoasa jugală urmează în ordinea frecvenței fața dorsală a limbii, gingiile, zona retromolară, mucoasa labială, roșul de buze și mai rar planșeul bucal. Mucoasa labială este interesată în special *de erupții le lichenoide de origine medicamentoasă*. Aspectul lor este deseori caracteristic. Sunt leziuni reticulare dense, șterse, fine, dispuse în rețele cu ochiuri mici. Pot interesa și, un sediu mai puțin uzual, fața ventrală a limbii.

Peste 5% din leziunile de lichen plan bucal pot fi colonizate cu Candida, fapt ce trădează o alterare locală a imunității celulare.

4. Simptomatologie

Așa cum le arată și numele, formele keratozice „liniștite" sunt de cele mai multe ori asimptomatice.

Dimpotrivă **formele acute** prezintă deseori o simptomatologie intensă. Pacienții se plâng de usturimi, arsuri, dureri la alimentație. Tulburările funcționale sunt proporționale cu gravitatea leziunilor. Ulcerațiile cronice, eroziunile și atrofia mucoasei produc suferințe de lungă durată bolnavilor.

5. Histopatologie

Leziunile se caracterizează prin hiperkeratoză sau parakeratoză, acantoză de grade variabile sau atrofie, degenerescență vacuolară a stratului bazal, infiltrat celular cronic cu dispoziție „în bandă" situat în corionul superficial. Infiltratul celular este denumit astfel întrucât urmărește joncțiunea epitelio-conjunctivă fiind relativ bine delimitat spre profunzime. Corionul profund este în general liber. Infiltratul este compus aproape exclusiv din celule T și macrofage.

Uneori infiltratul celular este foarte dens, mascând interfața epitelio-conjunctivi. Din el pornesc spre epiteliu numeroase celule imunocompetente (celule Langerhans și celule T) migratoare care îl străbat uneori până în straturile superficiale. În stratul bazal sau zonele adiacente pot fi observați uneori „corpi coloizi" (corpi Civatte) care sunt celule epiteliale necrozate, de formă rotundă, fără nucleu, cu un conținut omogen, eozinofil.

Joncțiunea epitelio-conjunctivă este deseori modificată. Prelungirile interpapilare pot fi deformate cu aspect globulos, papilomatos sau ascuțit iar papilele corionului apar lărgite, modificate cu aspect „în cupolă".

6. Diagnostic diferențial

Este important de reținut că datorită polimorfismului său lezional lichenul plan poate „simula" aproape toate grupele importante de maladii ale mucoasei bucale.

Formele keratozice trebuie diferențiate de leucoplazii, candidoze cronice, keratoze reacționale de diferite naturi, genodermatoze.

Formele asociate și erozive - trebuie diferențiate de carcinoame cu debut în suprafață, eritroplazii sau eritro-leucoplazii, candidoze acute sau cronice, lupus eritematos discoid.

Formele erozive și ulcerative - trebuie diferențiate de toxidermiile buloase, dermatozele buloase autoimune (pemfigus, pemfigoid) aftozele acute sau ulcerațiile virale.

Gingivita descuamativă - trebuie diferențiată de manifestările din pemfigus, pemfigoidul cicatriceal cu care generează forme clinice foarte asemănătoare sau din lupus eritematos discoid.

7. Riscul degenerativ al lichenului plan bucal

Spre deosebire de Lichenul plan cutanat, Lichenul plan bucal prin evoluți[a] sa trenantă, de lungă durată, cu leziuni atrofice, erozive și ulcerative cronice, l[a] care se asociază o serie de factori iritativi alcool, fumat, microfloră bucală traumatisme cronice etc. **poate constitui un teren favorabil apariție neoplasmelor.** De aceea el este considerat o afecțiune cu potențial d[e] malignizare, sau o stare precanceroasă.

Cu toate acestea până în prezent nu există o unitate deplină de vederi privin[d] gradul acestui potențial de malignizare, întrucât în literatură nu există suficient studii de urmărire pe termen lung a unui număr mare de cazuri de lichen plan buca[l].

Potențialul de malignizare este apreciat diferit de către specialiști el fiin[d] apreciat de la sub 1-10% din cazuri.

Krutchkoff și colab. 1978 baza unei serioase analize a tuturor cazurilo[r] publicate până la acea dată consideră că din lipsa unor date clinice ș[i] histopatologice foarte precise este imposibil de precizat dacă malignizarea reprezintă o tendință naturală a acestor leziuni sau dacă lichenul plan reprezint[ă] un „sol fertil" pentru acțiunea suprapusă a unor factori carcinogeni sau în fin[e] dacă leziunile de lichen plan și cancerul mucoasei bucale coexistă di[n] coincidenți fără legături între ele. Oricum ar fi, opinia unanimă este că lichenu[l] plan bucal trebuie tratat iar pacienții trebuie dispensarizați și controlați.

8. Tratament

Dat fiind etiologia în mare parte necunoscută, până în prezent nu există u[n] tratament satisfăcător pentru lichenul plan bucal. Acesta spre deosebire d[e] lichenul plan cutanat prezintă o evoluție cronică de lungă durată (ani) și est[e] mult mai rebel la tratament. Tratamentul este cu atât mai eficient cu cât erupțiil[e] sunt mai recente și pacienții mai tineri.

Deseori rezultatele sunt instabile iar tratamentul trebuie să fie de lung[ă] durată sau dublat de imunoterapie de susținere.

Au fost propuse mai multe grupe de medicamente:

1. **Corticoizii** rămân tratamentul de elecție al bolii. În funcție de form[a] clinică pot fi administrați pe cale generală sau locală în infiltrații sau aplicați topice. În paralel trebuie administrat un tratament antifungic dat fiind riscu[l] apariției unei candidoze în urma tratamentului.

2. **Derivații de vitamina A (retinoizii)** - prin efectul lor de reglator a keratinizării și imunomodulator sunt indicați în formele keratozice, în aplicații locale

3. **Imunosupresoarele (ciclosporina)** - a fost propus pentru formele grave de lichen plan acut, asociat unor cauze generale (GVHD, hepatită cronică) în care era singura medicație cu rezultate stabile. Costul foarte ridicat al medicamentului îi limitează însă domeniul de utilizare.

LUPUSUL ERITEMATOS

Lupusul eritematos cuprinde trei subdiviziuni:
- lupusul eritematos sistemic (acut);
- lupusul eritematos cutanat (subacut);
- lupusul eritematos discoid (cronic).

Toate pot avea atât manifestări cutanate cât şi bucale.

a. Etiologie

Este necunoscută. Date recente vin să susţină mai mult un mecanism autoimun atât umoral cât şi celular în geneza bolii.

Factori genetici, virali, radiaţii precum şi factori hormonali ar putea fi răspunzători de modificări structurale ale unor celule sangvine (hematii, limfocite etc.). Se produc alterări ale acizilor nucleici şi ale unor componente citoplasmatice. Rezultatul este apariţia unor **autoanticorpi** care reacţionează cu aceste structuri modificate. Dintre aceştia **anticorpii antinucleari** au o mare importanţă pentru diagnosticul bolii. Ei acţionează asupra nucleilor din leucocite pe care îi modifică, modificare urmată de fagocitarea lor de către limfocitele intacte, care devin astfel **celule lupice (LE-cells)**. Aceste celule sunt la rândul lor elemente importante de diagnostic ale afecţiunii.

Complexele antigen-anticorp circulante se fixează apoi în diverse ţesuturi sau organe, unde dau naştere unor leziuni specifice. Dintre aceste structuri cele mai interesante sunt: glomerulii renali, vasele sangvine, plexul coroid, pielea şi mucoasele. Complexele circulante se fixează selectiv pe membranele bazale din ţesuturile sus amintit. Rezumând datele generale despre aceasta afecţiune Shklar şi Mc.Carthy propun următoarele secvenţe patologice:

1. Alterări la nivelul celular, produse de radiaţii, virusuri, substanţe chimice etc.
2. Producerea de ADN sau ARN anormal antigenic, având ca rezultat
3. Apariţia unor complexe circulante antigen-anticorp care se fixează pe diferite membrane bazale (piele, mucoasa, rinichi, vene)
4. Complexele adsorbite astfel atrag în strictă vecinătate polimorfo-nuclearele (PMN).
5. Enzimele lizozomale eliberate din PMN produc leziuni ale ţesuturilor în cauză.

În acelaşi timp aglomerările de celule T observate histologic în leziunile de lupus eritematos, indică un rol important şi al imunităţii celulare în geneza bolii.

Modificările serologice - modificările serologice menţionate mai sus (anticorpi antinucleari, celule lupice etc.) sunt prezente în special în lupusul eritematos sistemic. Ele apar rareori în forma subacută sau cronică.

2. Aspect clinic

a. Lupusul eritematos cronic sau discoid

- este forma cea mai frecvent întâlnită a bolii.
- afectează pielea şi mucoasele prezentând un curs cronic cu exacerbări şi remisiuni.
- apare mai frecvent la femei la vârstă medie 30-50 de ani.

• ***Leziunile cutanate*** întâlnite mai frecvent la nivelul feţei, gâtului şi mâinilor. Nasul şi obrajii sunt sediul caracteristic al leziunilor din cadrul lupusului eritematos sistemic, ele prezentând dispoziţia aşa numită „în fluture". Leziunile sunt exacerbate de expunerea la lumină.

Se prezintă sub forma unor placarde eritematoase de forma „discoidă", bine conturate, cu margini hiperpigmentate şi cu suprafaţă acoperită de scuame aderente. Pe măsură ce leziunile se extind în sens centrifug, centrul se vindecă cu formare de cicatrici depigmentate, atrofice. Roşul de buză este afectat relativ frecvent, odată cu pielea şi mucoasa bucală. 25% din pacienţii cu leziuni cutanate prezintă şi leziuni bucale. La rândul lor pacienţii cu leziuni bucale prezintă aproape întotdeauna şi leziuni cutanate.

• ***Leziunile bucale*** se prezintă ca arii sau ***placarde eritematoase***, cu centru atrofic sau ulcerat, înconjurat la periferie de arborizaţii keratozice fine cu dispoziţie radiară. Aceste margini keratozice sunt mai reliefate, prezentând la un examen atent o vascularizaţie ceva mai accentuată cu dispoziţie tipică de asemenea radiară. Ocazional pe suprafaţa leziunii pot fi observate mici papule sau arii keratozice. Leziunile sunt în general bine delimitate având un contur neregulat, eritematos din cauza vascularizaţiei mai accentuate.

În ansamblu ele apar alcătuite dintr-o intricare de zone atrofice şi hiperkeratozice, foarte asemănătoare cu cele din lichenul plan bucal, fiind însă mai puţin extinse şi nerespectând totdeauna dispoziţia simetrica a acestuia.

Localizarea de predilecţie este mucoasa jugală la nivelul molarilor, urmaţi de gingii, palat şi roşu de buze. La acest nivel leziunile sunt exacerbate de expunerea la lumină.

b. Lupusul eritematos subacut şi lupusul eritematos sistemic

Pot fi însoţite de leziuni bucale asemănătoare cu cele din lupusul eritemstos discoid, în 10- 25% din cazuri. Pot fi observate atrofie, ulceraţii, eritem în asociere sau nu cu arii keratozice cu dispoziţie radiară.

Sunt afectate mai frecvent: roşul de buză, mucoasa bucală, gingiile şi palatul. Paralel cu leziunile cutaneo-mucoase în lupusul eritematos sistemic

bolnavii prezintă variate simptome: pulmonare, cardiace, renale, articulare sau ale sistemului nervos.

În ser apar numeroşi autoanticorpi antinucleari şi anticitoplasmatici. Atunci când aceşti anticorpi cuplaţi cu antigenele lor corespunzătoare se fixează în ţesuturi, produc o mare varietate de leziuni caracteristice bolii. Bolnavii prezintă febră, stare generală alterată, pierderi ponderale. Cele mai afectate organe sunt: inima, plămânii, articulaţiile şi rinichii. Cele mai grave leziuni sunt cele renale (glomerulopatia) responsabile şi de moartea pacienţilor cu lupus eritematos sistemic.

3. Histopatologie

Leziunile de lupus eritematos cronic discoid se caracterizează prin:

- parakeratoză sau hiperkeratoză;
- atrofie epitelială;
- degenerescenţă vacuolară a stratului bazal;
- infiltrat cronic dens. predominant limfocitar în corion cu tendinţă marcată de dispoziţie perivasculară;
- degenerescenţă colagenului din corion;
- vasodilataţie şi edem al corionului sau dermului superficial.

După cum se poate observa leziunile sunt foarte asemănătoare atât clinic cît şi histologic cu cele de lichen plan de care uneori sunt greu de departajat. Un element de diagnostic diferenţial este dispoziţia infiltratului predominant perivascular în lupusul eritematos şi dispus „în bandă" în lichenul plan bucal. Cu toate acestea de multe ori infiltratul nu are o dispoziţie bine delimitată, fapt ce îngreunează diagnosticul diferenţial.

De o deosebită valoare diagnostică este coloratia PAS pentru mucopolizaharide acide. Ea pune în evidenţă prezenţa colagenului degenerat în corion, îngroşări ale membranei bazale şi ale pereţilor vasculari, modificări caracteristice bolii.

O altă metodă de diagnostic diferenţial microscopic imuno-fluorescenta directă. Ea pune în evidenţi depozite de imunoglobuline (IgG, IgM IgA) cu dispoziţie granular liniară, de-a lungul membranei bazale. Aceste depozite sunt relativ specifice pentru leziunile de lupus eritematos.

Au mai fost observate depozite de fibrinogen şi complement (C3) cu aceeaşi dispoziţie, care însă nu sunt specifice afecţiunii.

4. Diagnostic diferenţial

Lupusul eritematos cronic discoid pune uneori dificile probleme de diagnostic diferenţial clinic datorită asemănării leziunilor cu cele de lichen plan sau leucoplazie pătată. Nici examenul histopatologic nu este totdeauna concludent. Metodele histochimice speciale (coloraţia P.A.S.) şi

imunofluorescenţa sunt cele care departajează de cele mai multe diagnosticul. În cazul lupusului eritematos sistemic, prezenţa semnelor gene alături de leziunile bucale şi investigaţiile de laborator sunt de regulă suficie pentru încadrarea afecţiunii.

5. Tratament

Lupusul eritematos discoid beneficiază de corticoterapie topică locală. folosesc corticoizi cu acţiune intensă (Betametazon) în colutorii sau creme în infiltraţii intralezionale. Corticoterapia generală, antimalaricele antiinflamatoriile non steroidice sunt rezervate în special lupusului eritema sistemic.

AFTELE BUCALE CRONICE RECIDIVANTE

Sunt o afecțiune foarte răspândită a mucoasei bucale interesând între 20-60% din populație în funcție de categoria socio-profesională studiată. Sexul feminin este mai interesat.

De cele mai multe ori simptomatologia relativ puțin deranjată face ca cea mai mare parte dintre pacienți să nu se prezinte la medic pentru tratament, în cazul leziunilor minore. Dimpotrivă aftele majore prin suferințele cauzate și durata lungă a leziunilor necesită un tratament medical.

În același timp însă, trebuie avut în vedere că uneori aftele bucale cronice recidivante pot reprezenta semnele unor afecțiuni generale grave cu interesare sistemică cum sunt afecțiunile Behçet, maladia Crohn sau rectocolita ulcerohemoragică.

1. Etiologie

Deși cauzele aftozei sunt necunoscute, câțiva factori par a fi implicați în etiologia ei.

a. Factori imunologici

Deși uneori contradictorii, cercetările imunologice au pus în evidență autoanticorpi dirijați împotriva stratului spinos care ar prezenta deci o structură antigenică modificată, sub acțiunea unor factori neprecizați încă, dar oricum diverși și multipli. Aceste observații sunt susținute de o serie de date de laborator care au demonstrat transformarea blastică a limfocitelor T autologe, atunci când au fost incubate cu homogenate de mucoase ale pacienților.

De asemenea testul de inhibiție a migrării limfocitare a fost pozitiv la pacienții cu afte bucale cronice recidivante, iar limfocitele T ale pacienților s-au dovedit a fi citotoxice pentru celulele epiteliale proprii, menținute în culturi celulare, dar nu și față de alte tipuri de celule epiteliale proprii.

În fazele timpurii ale leziunilor au fost observate în corion infiltrații focale cu celule T_4 (Helper) concomitent cu activări ale keratinocitelor ce prezentau antigene HLA-DR; s-ar putea presupune ca acestea prin autoantigene prezentate ar iniția migrarea celulelor T în țesutul lezional.

În același timp însă au fost observate modificări ale raportului între diferitele subseturi de limfocite T ale bolnavilor, comparativ cu lotul martor.

Aceștia prezentau modificări ale raportului $T_4(CD_4)$ helper/$T_8(CD_8)$ supresor.

Imunitatea umorală pare a juca un rol important în fiziopatologia leziunilor

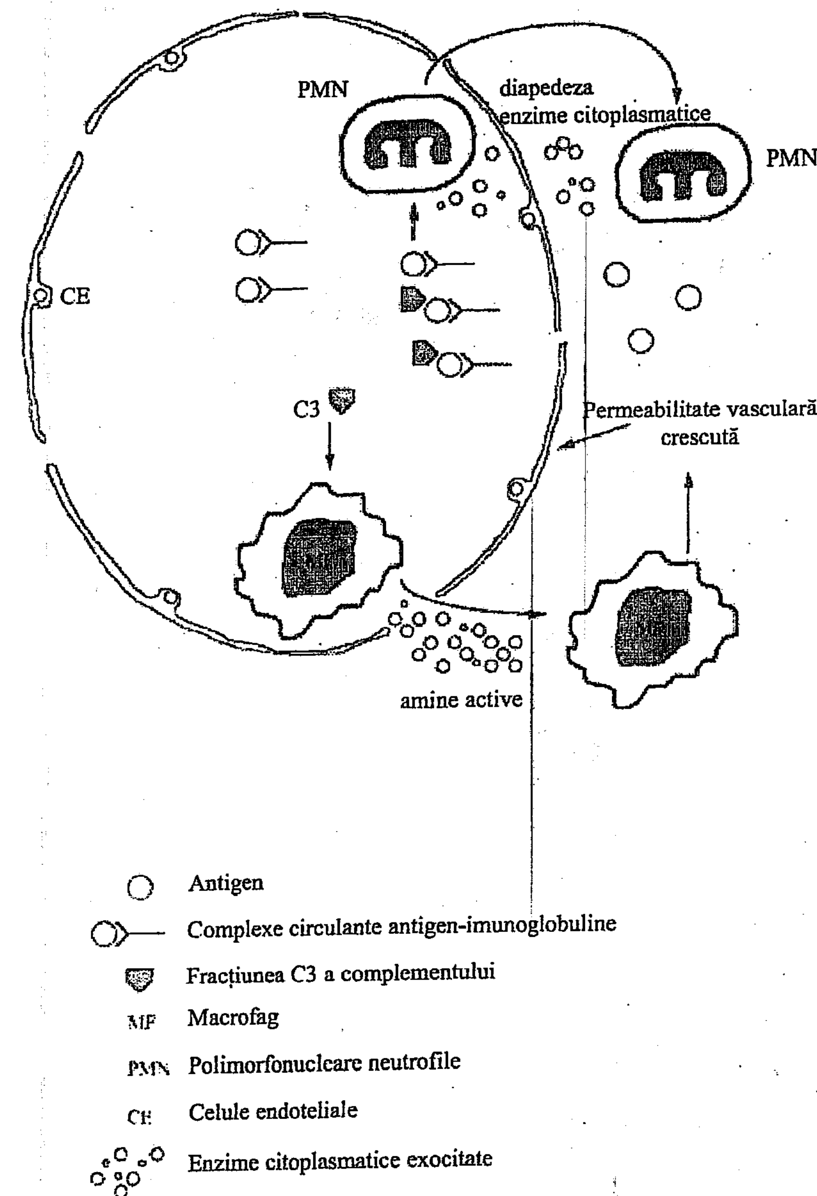


Fig. 24 Mecanismul imunopatogenic de debut al aftelor bucale cronice recidivante

(fig. 24). Astfel se pare că anumite complexe imune circulante se pot fixa pe endoteliul vascular antrenând și activând anumite fracțiuni ale complementului. Acest fapt atrage după sine activarea celulelor endoteliale și antrenarea în consecință la nivelul leziunilor a PMN neutrofile. Acestea pe de-o parte suferă un proces de diapedeză și extravazare în țesuturi împreună cu hematii, iar pe de altă parte eliberează o serie de enzime citoplasmatice foarte active. În același timp fracțiunile de complement atrag macrofagele care eliberează la rândul lor compuși activi de tip histaminic. Deseori au fost observate și mastocite în infiltrat.

Toți acești mediatori produc la început o vasodilatație cu creșterea permeabilității și extravazarea masivă a neutrofilelor și macrofagelor în țesuturi, fenomen observat în leziunile incipiente.

Ulterior leziunile vasculare sunt urmate de microtromboze, ischemie locală și necroza epiteliului supraiacent.

Acest proces patologic cunoscut sub numele de **vasculită mediată prin complexe imune** (vasculită leucocitoclastică) susținut de prezența timpurie a leucocitelor neutrofile în țesuturi, stă la baza fenomenelor de ischemie locală apărute în a doua faza a bolii. Aceste alterări vasculare sunt urmate de distrugerea epiteliului și formarea de ulcerații tipice aftelor bucale.

În concluzie pe baza datelor enunțate mai sus putem afirma că ulcerațiile aftoase sunt consecința unui conflict imunitar localizat, în care sunt implicate atât celule T într-un mecanism inițiat celular cât și complexe imune circulante, într-un mecanism vascular ulterior care are ca rezultat o alterare epitelială. Natura stimulului inițial ce declanșează alterările tisulare rămâne încă necunoscută.

Au fost implicați factori endogeni, exogeni sau nespecifici cum ar fi de exemplu traumele locale.

Astfel în etiologia aftelor au fost incriminați:

b. Factori microbieni

Streptococul tip 2A și streptococus sangvis prin antigenele lor, produși de metabolism ar induce o stare de hipersensibilitate locală.

c. Virusuri

Prezența aftelor majore la pacienții HIV pozitivi au făcut ca virusurile herpetic și adenovirusurile să fie implicate în apariția leziunilor.

d. Factori alergici

Apariția aftelor după anumite alimente a dus la concluzia că anumite substanțe alimentare pot penetra prin mucoasă influențând antigenitatea normală a epiteliului. Sunt cunoscute erupțiile de afte după alune, ciocolată, brânzeturi fermentate, miere, fragi etc.

e. Factori nutriționali

Deficitele de vitamina B12, acid folic și fier au fot observate la numit[e] grupuri de pacienți cu afte; corectarea deficiențelor semnalate au dus l[a] ameliorarea sau chiar vindecarea afecțiunilor.

f. Alți factori

Printre alți factori incriminați în apariția aftelor putem enumera: anumit[e] grupe de histocompatibilitate HLA-A2, HLA-B12, HLA-DR2, factor[i] traumatici locali, factori endocrini, stări de stress etc.

2. Aspect clinic

În forma sa tipică diagnosticul de aftă se face aproape numai pe baz[a] clinice, având în vedere aspectul caracteristic al leziunii.

Debutul are loc sub forma unei mici zone eritematoase însoțită de senzați[e] de arsură sau usturime.

După 12-14 ore, la nivelul respectiv apare o **ulcerație cu aspect tipic** prezintă un contur net, formă rotunjită sau ovalară, marginile nereliefate, fundu[l] plat acoperit cu depozite de fibrină alb-gălbui. Împrejur prezintă un halou roș[u] congestiv, iar mucoasa vecină este edemațiată. Ulcerațiile nu sunt precedate d[e] vezicule sau bule. Dimensiunile ulcerațiilor sunt variabile de la 2-3 la 8mm diametru. Sunt dureroase și produc tulburări funcționale.

Localizarea în ordinea frecvenței este: mucoasa labială, jugală, marginile ș[i] fața inferioară a limbii, fundul de sac vestibular, planșeul bucal, palatul moale ș[i] pilieri amigdalieni. Foarte rareori apar pe gingia fixă, acesta fiind un element d[e] diagnostic diferențial cu ulcerațiile herpetice.

La palpare leziunea este suplă, elastică în cazul leziunilor majore, n[u] prezintă adenopatie satelită.

Durata leziunilor este de 1-2 săptămâni, iar vindecarea se face fără cicatrici

Evoluția leziunii se face în pusee mai rare sau mai dese separate de interval[e] de timp variabile: săptămâni, luni, ani. Uneori aceste intervale sunt foarte scurte chiar de câteva zile, iar erupțiile se succed aproape continuu. În această situați[e] nu mai avem de-a face cu **afte comune** ci cu **aftoză bucală recidivantă.**

3. Forme clinice

a. Afte minore

Sunt forma clinică cea mai frecventă. Se caracterizează prin una sau câtev[a] afte bine delimitate de 4-8 mm diametru. Sunt dureroase, durează 7- 10 zile, s[e] vindecă fără cicatrici.

b. Afte majore (maladia Sutton)

Pot apărea încă de la o vârsta tânără, interesează cam 10% din pacienții cu afte

Leziunile au foarte des un **aspect atipic. Apar ca** ulcerații de peste 1 cm diametru, cu aspect crateriform, cu contur în general neregulat, cu marginile reliefate din cauza edemului de vecinătate. Sunt înconjurate de un halou congestiv, nu sângerează, iar fundul este acoperit de depozite de fibrina alb-gălbui sau alb cenușii.

Pot apărea în diferite zone ale cavității bucale, cu precădere pe limbă, palat, pilieri amigdalieni, mucoasa labială. Uneori sunt foarte asemănătoare cu un carcinom în forma ulcerativă. Sunt în general unice deși uneori pot coexista chiar 2-3 leziuni. Sunt foarte dureroase, generând tulburări funcționale importante, dar **starea generală nu este afectată.** Pot dura săptămâni sau chiar luni fără tendință de vindecare spontană. Concomitent pot coexista și afte minore.

O altă caracteristică importantă a acestor leziuni este faptul că se vindecă dând naștere uneori la **cicatrici retractile** sau chiar mutilante (pierderi de substanță, amputări de luetă).

Aftele majore atipice sunt leziuni relativ frecvent întâlnite. Ele diferi de aftele majore tipice prin faptul că conturul lor este neregulat, iar marginile nu sunt reliefate. Haloul congestiv este redus sau absent, fapt observat mai ales în cazul pacienților cu imunodeficiențe (leucoze, HIV, iradieri, etc.).

c. Afte herpetiforme

Apar la circa 10% din pacienții cu afte. Se caracterizează prin erupții de mici ulcerații de 1-3 mm diametru, grupate (de la 10 la 100 elemente), foarte dureroase, care dispar spontan după 1-2 săptămâni. Sunt localizate de cele mai multe ori pe mucoasa mobilă. Spre deosebire de erupția herpetica nu sunt precedate de vezicule și nu conțin particule virale.

În plus fag de aceste trei forme clinice considerate clasice Boisnic și Țovaru 1991 descriu și o formă acută a afecțiunii

Este vorba de erupții întinse de leziuni aftoase, cel mai des de tip herpetiform, cu debut brutal însoțite de tulburări funcționale importante și adinamie. Adenopatia este prezentă numai în cazul suprainfectării leziunii.

După aceiași autori gravitatea afecțiunii se apreciază după următoarele criterii:

- numărul de leziuni pe unitatea de suprafață;
- mărimea aftelor;
- numărul de zone ale cavității bucale interesate;
- forma clinică de aftoză (majoră, minoră, herpetiformă);
- durata fiecărui puseu;
- perioada de latență, între două pusee;
- importanța tulburărilor funcționale.

4. Diagnostic diferențial

Se bazează în general pe istoric și aspectul clinic al leziunilor.

Afte minore rareori pot fi confundate cu alte afecțiuni de mucoasă.

Aftele majore trebuie diferențiate de:

- *ulcerațiile neoplazice* (aspect ulcero-proliferativ, fundul granular-sângerând, acoperit cu depozite necrotice alb cenușii, fetide, nu foarte dureroase, infiltrate-indurate, prost delimitate în profunzime, fără halou congestiv).
- *ulcerațiile luetice* (aspect mai curat, zone leucoplazice vecine mai puțin dureroase, aspect nodular-ulcerat, fără halou congestiv).
- *ulcerațiile tuberculoase* (mai întinse, mai superficiale, contur anfractuos-„zdrențuit", suprafața granulară cu depozite dispersate neregulat, dureroase).
- *aftele majore atipice* de la pacienții cu imunodeficiențe (HIV, leucoze acute, imunosupresie terapeutică. Au un aspect mai aton, fără halou congestiv; deseori sunt infectate cu citomegalovirus.

Aftele herpetiforme/aftoza acută trebuie diferențiată de:

- *erupția herpetică* secundară este precedată de vezicule, interesează foarte des roșul de buză, localizată în special pe gingii și palatul dur, prezintă ulcerații mici cu contur policiclic grupate în mănunchiuri care confluează. Citologia exfoliativă evidențiază celule modificate viral prin efect citopatic, în timp ce în aftoza acută citologia prezintă un aspect nespecific.
- *herpangina* este o infecție produsă de virus Coxackie tip A, ce se manifestă sub formă de erupție de vezicule și ulcerații pe palatul moale și istmul faringian. Poate fi precedată și însoțită de stare generală alterată, febră, dureri abdominale și greturi. Erupția nu interesează zonele anterioare ale cavitații bucale.

5. Aspect histopatologic

Datorită aspectului relativ tipic al leziunilor diagnosticul pozitiv și diferențial se face de cele mai multe ori pe baze clinice. Examenul biopsic se folosește rareori, în special în cazul aftelor majore, atunci când există dubii diagnostice.

În faza de stare se pot observa: necroza epiteliului cu prezența unei ulcerații relativ superficiale, acoperite de un depozit fibrino leucocitar, un infiltrat inflamator dens, dispus sub forma unei leziuni granulomatoase, care interesează corionul. Se pot observa capilare cu endoteliu turgescent, venule și capilare cu leziuni de angeită obliterantă. Vasele situate spre centrul ulcerației sunt trombozate, cu pereții prezentând leziuni de degenerescență fibrinoidă.

În rezumat un aspect de turgescență capilară cu necroza endoteliului și exudat fibrinoid, cuprinde într-o arie de infiltrat cu celule mononucleare (leucocite, PMN, limfocite, hematii, mastocite) foarte sugestiv pentru un tablou histologic de vasculită, sta la baza ulcerației aftoase.

6. Tratament

Având în vedere etiologia în bună măsură necunoscută, aftele bucale nu beneficiază de un tratament satisfăcător. Se poate efectua un tratament etiologic numai în cazul aftelor apărute în cadrul unor afecțiuni generale:

- maladii inflamatorii ale tubului digestiv (maladia Crohn, rectocolita ulcero hemoragică);
- intoleranța la gluten;
- deficitele de vitamină B și fier.

Pentru celelalte tipuri de afte, au fost propuse numeroase tratamente, cu rezultate variabile. Tratamentul trebuie adaptat după forma clinică, gravitatea leziunilor și activitatea individuală a pacienților.

La pacienții cu **afte minore apărute ocazional**, nu este necesar un tratament, datorită gradului redus de disconfort produs.

Ca atitudine generală trebuie recomandat pacienților și evite alimente cunoscute ca generatoare de afte: brânzeturile fermentate, ciocolată, alune, nuci, condimente etc. De asemenea trebuie suprimate spinele iritative locale și focarele de infecție dentare.

În cazul aftelor severe tratamentul vizează următoarele:

a) - Ameliorarea simptomatologiei / Combaterea infecției;
b) - Vindecarea leziunilor existente;
c) - Scurtarea perioadei de stare a aftelor;
d) - Prevenirea unor noi pusee.

Aceste deziderate se realizează pe cale locală și/sau generală, de cele mai multe ori concomitent.

<u>Tratament local</u>

1. Corticoizii

Scurtează evoluția aftelor, grăbesc vindecarea și ameliorează simptomatologia. Se folosesc: Betametazon sodic sau valenat Triamcinolonul și Hidrocortizonul. Se pot administra ca atare în adezivi de mucoasă (Orabase), în tablete de supt (Betneval), în colutorii sau băi de gură compuse, împreună cu alte medicamente (antibiotice, anestezice etc.).

În cazul aftelor majore, se folosesc în infiltrații intralezionale.

2. Antibioticele

Au fost introduse în tratamentul local al aftelor în urma observațiilor lui Graykowski și colab. 1966, care au obținut ameliorarea și scurtarea evoluției aftelor în 70% din cazurile studiate.

Au fost propuse Tetraciclina în asociație cu Stamicin și un corticoid în colutorii sau băi de gură compuse (Ex. Triamcinolon acetonid 50 mg, Tetraciclină suspensie 2,5 g, Nistatin 500.000-1.000.000 U în 100 ml apă

cloroformată. Pacientul clătește aproximativ 5 minute de 3-4 ori pe zi).

3. Antisepticele

Urmăresc prevenirea suprainfectării ulcerațiilor.

Se recomandă Clorhexidina soluție apoasă 0,05-0,2% sau în prepara standardizate Eludril, Hextril, Plack-Out (conform instrucțiunilor însoțitoare

4. Anestezicele locale

Xilocaina 0,5-2% adăugată în formulele magistrale compuse (colutorii, b de gură).

5. Antiinflamatoarele

Acidul acetic salicilic poate fi folosit în clătiri bucale de 4 ori pe zi înain meselor. Se folosește o tabletă de aspirină efervescentă de 300-500 mg jumătate pahar de apă. Se mai pot folosi și alte preparate antiinflamatorii pe ba de azulen, Pyralvex etc.

6. Causticele locale

Nitrat de Argint 20-30% sau acid Tricloracetic soluție 10-15% în antig stricte ale ulcerațiilor, grăbesc vindecarea acestora. Se recomandă întâi usca mucoasei. Se face o aplicație pe zi timp de 3-4 zile.

<u>Tratament general</u>

- Este în general rezervat formelor grave, acute, de aftoză bucală, episoade repetate și forme lezionale întinse. Mai sunt întrebuințate tratamente imunomodulare pentru prevenirea recidivelor și în cazul formelor mai p grave de aftoză.
- Principalul scop al tratamentului general este scurtarea episoadelor ac și prevenirea recidivelor.

1. Corticoterapia sistemică

Este indicată în formele acute grave, care nu pot fi controlate prin mijlo locale. Se folosește Prednisonul în doze medii, timp de 1-2 săptămâni. Dato multiplelor efecte secundare este preferabil să fie făcut în servicii medi specializate.

2. Imunoterapia

Urmărește o reglare a răspunsului imun anormal întâlnit în afte pe prevenirea recidivelor de afte.

Au fost întrebuințate: Levamisol sau Imudon cu rezultate varial Histamino-globulină pentru prevenirea efectelor aminelor vasoactive declan la nivelul leziunilor vasculare (vascularită leucocitoclastică) de asemene rezultate varia-bile. Uneori pot ameliora simțitor recidivele, prevenind a apariția unor noi afte.

3. Antimalaricele de sinteză (Plaqueuil) Au ca efect scurtarea episoad lezionale.

4. Isoprinozina

Au fost raportate rezultate pozitive într-un procent de peste 50% din cazuri, de către Szpirglas și Boisnic 1992. Medicamentul scurtează durata episoadelor acute, prelungește intervalele de liniște dintre două pusee și transformă aspectul clinic al aftelor în leziuni mai ușoare.

5. Colchicina

Utilizat ca inhibitor al chemotactismului PMN neutrofile, a dat rezultate pozitive atât în aftele bucale recidivante cât și în maladia Behcet.

6. Talidomida

Medicament cu efecte teratogene severe, este rezervat formelor grave de aftoză Behcet și aftelor majore cronice întâlnite la pacienții HIV pozitivi.

Concluzii

Tratamentul aftelor bucale cronice recidivante rămâne nesatisfăcător. Mijloacele locale pot ameliora simptomatologia, preveni suprainfecția și scurta evoluția leziunilor.

Tratamentul general nu este de competența medicului stomatolog fiind rezervat serviciilor de specialitate. El se face în urma unui bilanț minuțios al pacientului, folosindu-se gradat mijlocele terapeutice cele mai potrivite și în același timp și cele mai lipsite de efecte secundare.

MALADIA BEHCET (aftoza bipolară)

Este o formă particulară de aftoză caracterizată prin afte bucale și afte genitale asociate cu diferite alte manifestări generale.

Leziunile generale sunt puțin specifice, boala neavând o simptomatologie patognomonică. Cele mai grave sunt leziunile oculare care pot duce uneori la orbire.

Afecțiunea se întâlnește cu precădere la anumite grupuri de populație (Extremul Orient, Asia Mică sau Bazinul Mediteranei). Interesează în special adulții tineri fiind de circa 4 ori frecvente la bărbați decât la femei.

1. Aspect clinic

Leziunile bucale nu se deosebesc cu nimic de aftele obișnuite. Se prezintă clinic ca afte minore cu caracter recidivant și topografia caracteristică aftelor. Aftele bucale apar la 99% din pacienții cu sindrom Behcet. În 67% din cazuri leziunile bucale pot preceda manifestări generale.

Leziunile genitale se prezintă ca afte cu caracter necrozant, foarte dureroase și recidivante dispuse pe mucoasa organelor genitale externe (labii, vagin, gland, prepuț) sau a tegumentelor din vecinătatea (scrot, regiune perineală etc.).

Leziunile cutanate îmbracă aspectul unei pseudofoliculite necrozante, asemănătoare acneei dispuse pe gât, umeri, spate. Leziunile cutanate mai pot apărea sub formă de eritem nodos.

Leziunile oculare se prezintă sub formă de vasculite retineană, uveită anterioară sau posterioară, inflamație conjunctivală. Leziunile oculare apar constant la majoritatea pacienților și sunt cea mai importantă cauză a orbirii. În plus mai pot apărea glaucom, cataractă, neovascularizație a irisului și retinei.

Leziuni articulare - artrită cu caracter recidivant a pumnului, coatelor sau genunchiului.

Leziuni ale sistemului nervos traduse prin dureri de cap (în circa 50% din cazuri) tulburări psihice, pareze, hipertensiune intracraniană ș.a.

Au mai fost observate leziuni vasculare (tromboze venoase), leziuni pulmonare și digestive.

2. Aspect histologic

Principala modificare observată este o reacție vasculară ca răspuns al unui infiltrat leucocitar intens compus predominant din neutrofile dirijat împotriva pereților vasculari. Tabloul histologic este asemănător cu cel observat în afte și este sugestiv pentru o vasculită leucocitoclastică. Se pare că stimulul declanșator al acestei reacții sunt depunerile de imunoglobuline și complement la nivelul pereților vasculari.

3. Etiopatogenia bolii este neclară

Factorul genetic pare a avea rol important. Afecțiunea pare a interesa în special persoanele cu antigene HLA-B5 și BW-51.

Un rol posibil în geneza afecțiunii s-ar datora virusului herpetic sau streptococului Sangvis. Se pare că la unii indivizi susceptibili genetic s-ar dezvolta un răspuns imun anormal la o serie de agenți infecțioși materializat printr-o vascularizată leucocitoclastică.

4. Diagnosticul pozitiv

Se face conform criteriilor propuse de către Grupul Internațional de Studii a Maladiei Behcet.

Acestea includ:

- afte bucale recidivante neregulate de nici o altă cauză, apărut în erupții, de cel puțin trei ori în 12 luni și însoțite de cel puțin două din următoarele manifestări:
  - afte genitale recidivante
  - leziuni oculare (uveită anterioară sau posterioară, vasculită retiniană)
  - leziuni cutanate acneiforme sau eritem nodos.
- hiperergie cutanată pusă în evidență printr-o intradermo-reacție specifică.

DERMATOZELE BULOASE AUTOIMUNE

Din această grupă fac parte o serie de afecțiuni cutaneo - mucoase, ce se manifestă clinic prin formarea unor leziuni buloase și apoi ulcerative cronice la nivelul cavității bucale. Prezența acestor ulcerații fără tendință de vindecare pe lângă suferințele create bolnavilor pun o serie de probleme uneori dificile de diagnostic diferențial. Diagnosticul pozitiv presupune urgență întrucât în anumite cazuri (pemfigusul vulgar) leziunile bucale pot precede pe cele cutanate, prognosticul afecțiunii fiind în general rezervat.

Mecanismul de formare a leziunilor buloase

Formarea bulelor se datorează unor defecte de coeziune fie între keratinocitele propriu-zise, fie între straturile mucoasei sau ale pielii. De asemenea, distrugerea prin citoliză a unor mase celulare întinse, poate duce la formarea de vezicule sau bule. Afluxul de serozitate în spațiile astfel apărute este un fenomen secundar și nu cauza propriu-zisă a leziunilor.

Cauzele care duc la pierderea coeziunii intraepiteliale sunt multiple: anomalii structurale sau biochimice ereditare sau dobândite, reacții autoimune, suferințe toxice celulare, cauze metabolice, reacții de hipersensibilitate, leziuni virale sau microbiene, cauze fizice sau chimice. Toate aceste cauze alterează sinteza și/sau dinamica sistemelor de coeziune ale pielii sau mucoaselor, producând vezicule sau bule.

Tipuri de leziuni buloase

Deși cauzele care duc la apariția bulelor sunt multiple, ele dau naștere numai la două tipuri de separări: intraepidermice (sau intraepiteliale) și subepidermice (sau subepiteliale).

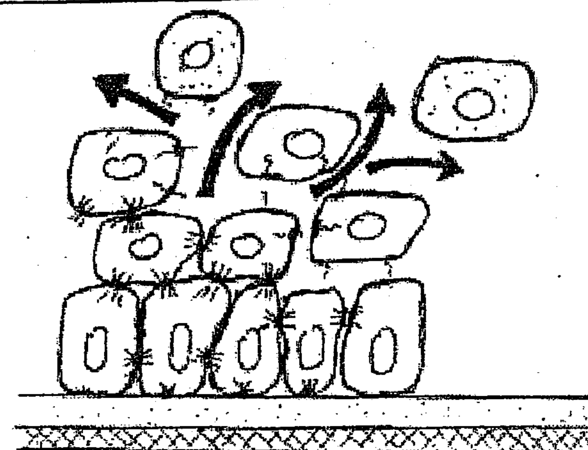
<u>**Bulele intraepidermice (intrepileliale) - Fig. 25**</u>

Sunt de trei tipuri:

1. Bule acantolitice

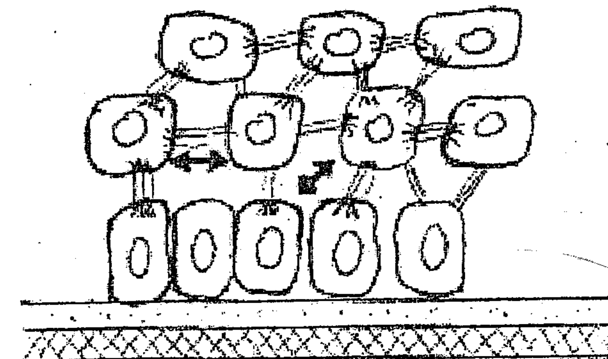
Apar datorită pierderii coeziunii intercelulare în structurile suprabazale, fără leziuni celulare majore. Sunt alterate atât joncțiunile desmozomale cât și adeziunea normală intercelulară prin glicoproteinele de membrană.

Acantoliza poate apărea în urma unui mecanism autoimun (ex. în pemfigus vulgaris), printr-o anomalie genetică (ex. pemfigus benign familial), printr-o



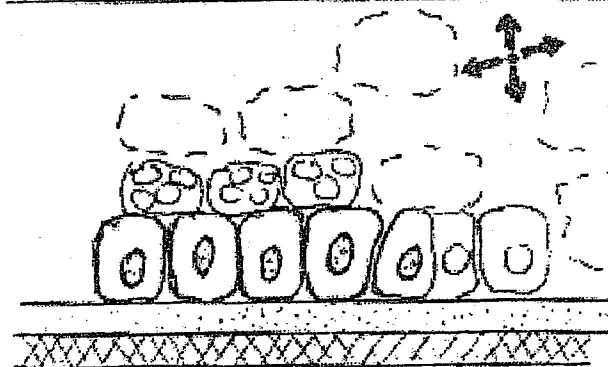
1. Bula acantolitică

Ex. pemfigus vulgar



1. Bula spongiotică

Ex. viroze cutaneo-mucoase, eczeme



1. Bula citolitică

Ex. Sindromul Lyell agresiuni fizice

Fig. 25 Tipuri de bule intraepiteliale

transformare neoplazică (ex. carcinomul spino-celular), datorită unei toxine microbiene (ex. impetigo bulos stafilococic).

2.Bule spongiotice

Apar ca urmare a unui edem intercelular marcat, care destinde și apoi rupe joncțiunile intercelulare. Inflamațiile cutanate nespecifice, eczemele, virozele pot produce astfel de leziuni.

3.Bule citolitice

Apar ca urmare a unei necroze masive a unor grupuri de celule din epiteliu, puse de agresiuni fizice, chimice sau în cadrul unor sindroame toxice (s. Lyell, eritemul polimorf).

Bulele subepidermice (subepiteliale) - Fig. 26

Se subîmpart în trei tipuri:

1. Bule subepiteliale adevărate

Clivajul se produce sub lamina densa prin distrugerea fibrelor de ancorare (colagen tip VII) ce fixează lamina densa la corion. Sunt cauze ereditare, autoimune, cum sunt epidermoliza buloasă distrofică sau epidermoliza dobândită, sau infecțioase (erizipelul bulos).

2. Bule joncționale

Clivajul apare în lamina lucida fie ca rezultat al unei anomalii ereditare (ex. epidermoliza buloasă joncțională) sau a unui fenomen autoimun (ex. pemfigoidul bulos).

3.Bula intrabazală

Clivajul se produce la nivelul corpului celulelor bazale al căror pol inferior rămâne fixat pe membrana bazală, iar restul celulei se ridica rămânând pe plafonul bulei. Practic celulele bazale sunt secționate prin procesul patologic (ex. epidermoliza buloasă simplă). Un tip particular de bulă este cea din lichenul plan bulos, în care clivajul apare la nivelul bazelor degenerate, în urma uni proces autoimun. Clivajul apare datorită alterărilor celulelor întinse din acest strat. Practic este un tip mai special de bulă citolitică, apărută în stratul bazal.

Multiplele afecțiuni buloase cunoscute pot fi împărțite după sediul manifestărilor în două grupe:

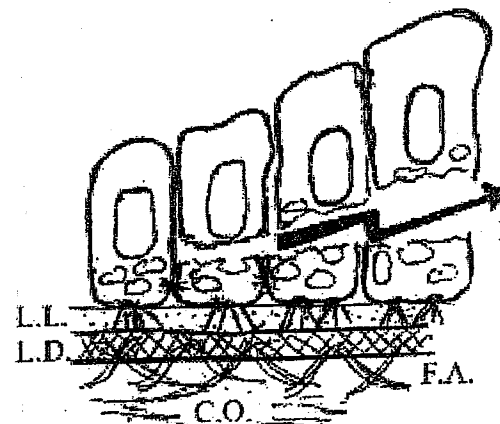
• afecțiuni cu manifestări exclusiv cutanate;

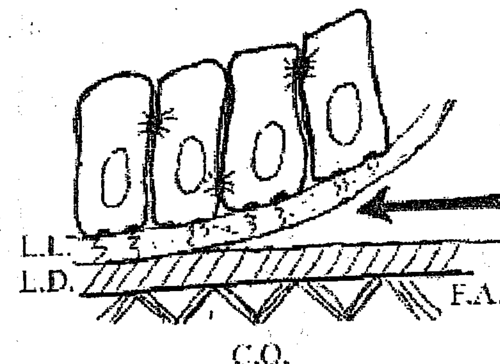
• afecțiuni cu manifestări cutaneo-mucoase;

Maladiile din această din urmă grupă pot prezenta și leziuni bucale. Ele pot fi împărțite în:

• maladii care debutează concomitent sau la scurt timp atât la nivelul pielii cât și la nivelul mucoasei bucale;

• maladii la care erupția bucală precede cu mult timp erupția cutanată sau pot apărea numai la nivelul mucoasei bucale (Tabelul 2).





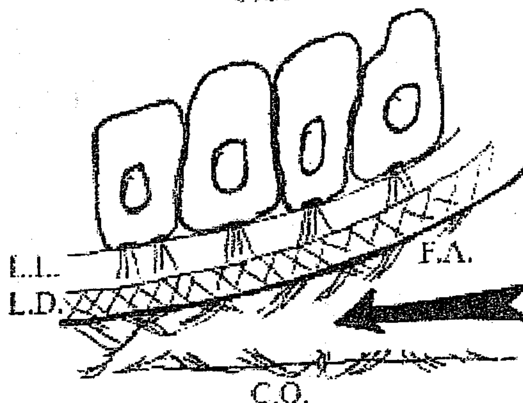
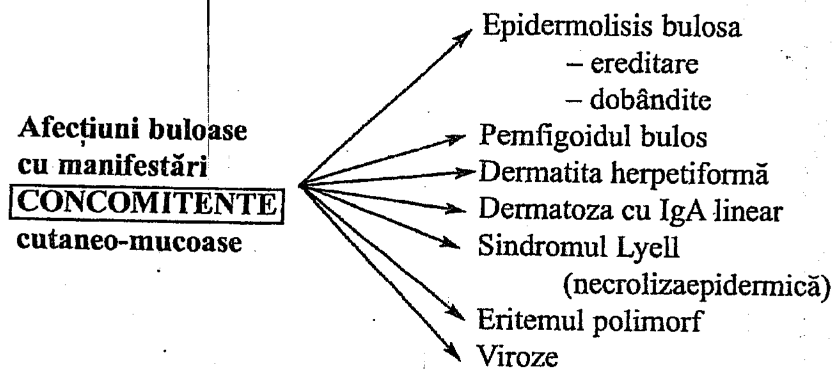
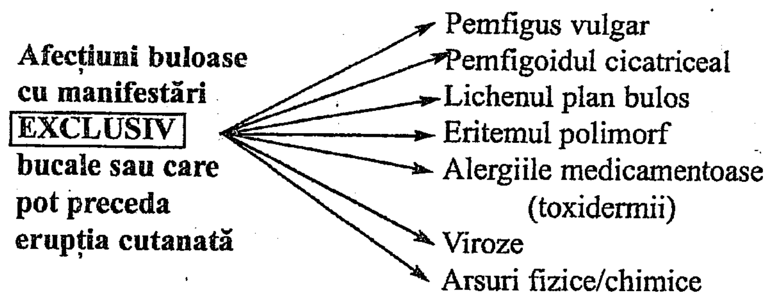


Fig. 26 Tipuri de bule subepiteliale

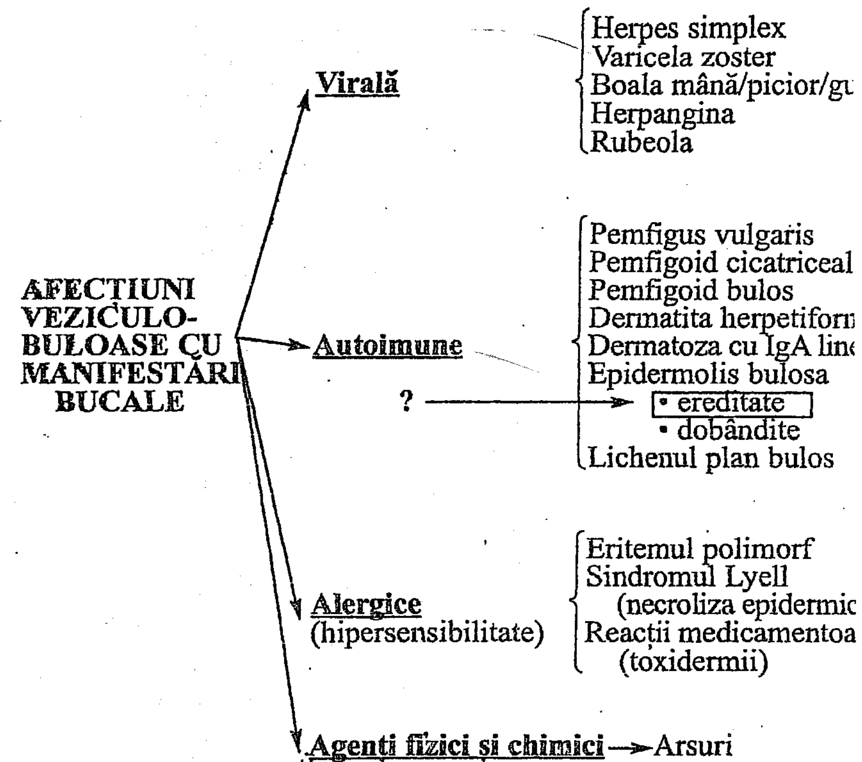
Tabelul 2





Tabelu

CAUZE



Acest din urmă grup de afecțiuni prezintă o importanță deosebită, întrucât semnele bucale pot prevesti o extindere cutanată gravă a bolii (ex. pemfigus-ul vulgar). Din acest grup fac parte: pemfigus-ul vulgar, pemfigoidul bulos, pemfigoidul cicatricial, eritemul polimorf, lichenul plan bulos. O prezentare rezumativă a afecțiunilor buloase care pot apărea la nivelul mucoasei bucale este expusă în tabelul 3.

A. PEMFIGUS-ul

Surprinde câteva subgrupe clinice caracterizate toate prin pierderea coeziunii intercelulare a keratinocitelor din stratul spinos, având ca rezultat o separare intercelulară, urmată apoi de formarea unor bule intraepiteliale sau intradermice. Această separare intercelulară se numește **acantoliză.**

Cel mai frecvent întâlnit în această grupă este pemfigus-ul vulgar. În afara sa mai există pemfigus-ul foliaceu, pemfigus-ul vegetant, pemfigus-ul eritematos, variante patologice mai rar întâlnite la nivelul cavității bucale.

1. Etiologia

Etiologia bolii este necunoscută, iar mecanismul patogen este autoimun. Afecțiunea interesează în mod egal ambele sexe. Este mai frecvent întâlnită la anumite grupe de antigene de histocompatibilitate (HLA-DR, HLA-A10, HLA-B etc.) sau la anumite subgrupe etnice. Afecțiunea se mai poate asocia și cu alte boli autoimune (miastenia gravis, lupus eritematos, poliartrita reumatoidă, sindromul Sjogren).

Poate fi întâlnită la toate grupele de vârstă, deși cel mai frecvent apare în a 4-a, a 5-a decadă de viață.

2. Aspect clinic

Leziunea primară atât cutanată cât și mucoasă este bula, urmată apoi de ulcerații cronice. Leziunile bucale pot preceda cu 9 luni - 1 an apariția leziunilor cutanate, la circa 60% din cazuri.

În cavitatea bucală bulele prezintă un plafon subțire, se sparg repede dând naștere ulcerații superficiale cu contur neregulat, de întinderi variabile. Uneori fragmente din plafonul bulei rămân atașate de marginile leziunilor sau pot acoperi ulcerațiile. Ulcerațiile au tendința de extindere și confluare, prezentând un aspect de „hartă". O ușoară tracțiune a mucoasei vecine aparent sănătoase, duce la **clivaj epitelial** (semn Nikolski pozitiv) - Tabelul 4.

3. Localizarea leziunilor

Este mai frecventă în partea posterioară a cavității bucale: mucoasa jugală, palat, fața ventrală a limbii, buze.

Tabelul 4

PEMFIGUSUL VULGAR - TABLOU CLINIC

1. **Debut** lent, insidios, fără semne generale
2. **Curs** cronic, continuu, de lungă durată
3. **Bule** cu plafon subțire, se sparg rapid →
4. **Ulcerații** multiple, întinse, superficiale, neinflamatorii
5. Contur neregulat, formă de „hartă", aspect nespecific
6. **Localizare**
   - → pe mucoasa care nu acoperă osul
   - → buze, jugal, văl palatin, planșeu, limbă
   - → predominant în zonele posterioare ale gurii
7. Semn Nikolsky ⊕
8. **Adenopatie** absentă

4. Simptomatologia

E proporțională cu întinderea leziunilor. Ulcerațiile cronice fără tendință de vindecare produc usturimi și dureri accentuate la alimentație, fonație etc.

5. Patogenie - Fig. 27

În sângele bolnavilor au fost puși în evidență autoanticorpi de tip IgG dirijați împotriva complexelor desmozomi-tonofilamente, de la nivelul celulelor stratului spinos.

Odată fixați pe antigenul țintă, anticorpii activează se pare un complex de enzime proteolitice intracelulare, care joncțiunile desmozomale, ducând astfel la separarea celulelor între ele, proces numit acantoliză. În general gradul de acantoliză este direct proporțional cu concentrația anticorpilor circulanți. Fixarea anticorpilor intercelulari are ca rezultat secundar și activarea complementului în principal pe cale clasică, fapt ce duce la agravarea leziunilor primare.

6. Aspectul histologic

Leziunea caracteristică este „clivajul" epitelial cu formarea de fisuri apoi vezicule și bule în stratul spinos, ca rezultat al procesului de acantoliză. Bula formată este suprabazală. Un element caracteristic este prezența celulelor bazale ce rămân pe poziție la nivelul planșeului bulei. În cavitățile rezultate pot fi observate celule libere, flotante, cu o morfologie specială numite **celule Tzanck.** Ele prezintă o forma sferoidală, cu nucleu mărit hipercromatic și servesc ca elemente orientative de diagnostic pentru un examen citologic din leziune. Examenul definitiv trebuie completat printr-o biopsie și/sau printr-un examen de imunofluorescență directă.

- **Imunofluorescența directă** efectuată în mucoasa vecină leziunilor pune în evidență prezența de anticorpi de tip IgG și fracțiunea C3 la nivelul substanței intercelulare din stratul parabazal și spinos.
- **Imunofluorescența indirectă** efectuată pe țesuturi de control (epiteliu bucal normal) pune în evidență prezența și într-un fel concentrația anticorpilor circulanți, prezenți la peste 80% din cazuri.

7. Diagnostic diferențial

Se va face în principal cu celelalte afecțiuni generatoare de leziuni veziculo-buloase la nivelul mucoasei bucale: pemfigoidul cicatriceal, pemfigoidul bulos, lichenul plan, eritemul polimorf și dermatita herpetiformă.

De asemenea trebuie departajată de toxidermiile buloase, reacții alergice nespecifice cu localizare la nivelul mucoasei bucale. Istoricul afecțiunii și tendință de vindecare spontană departajează diagnosticul.

Formele cu leziuni mai reduse în suprafață vor fi diferențiate de aftoza acută sau de erupțiile primare herpetice. În acestea din urmă, istoricul, lipsa semnului

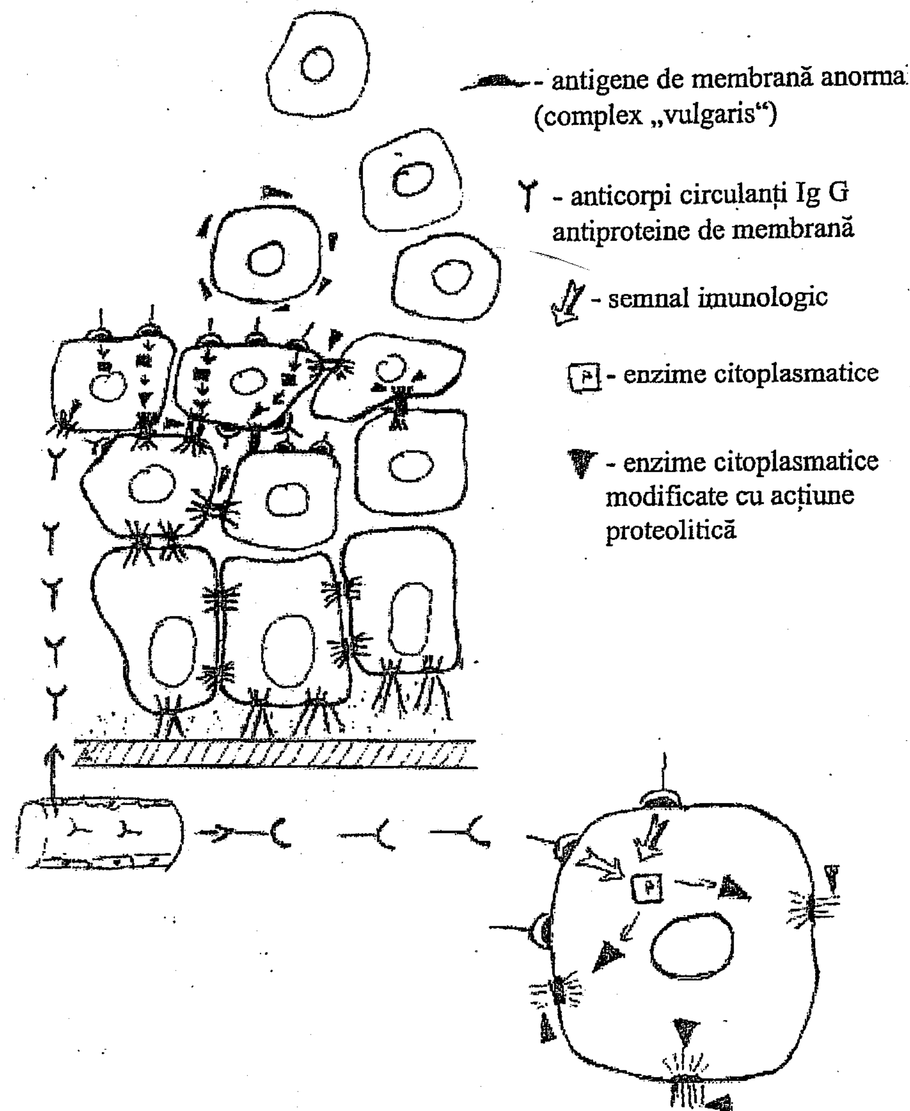


Fig. 27 Mecanismul imunologic al acantolizei în pemfigus vulgar

Nikolski, aspectul histologic, examenul virusologic și răspunsul rapid la tratament, sunt elemente de diferențiere sigure.

8. Tratament

Pemfigus-ul vulgar este o afecțiune generală dermatologică cu manifestări bucale. Prognosticul său este rezervat și depinde în mare măsură de instituirea unui tratament rapid. Acest tratament este de competența medicului dermatolog sau a unor alte servicii specializate. Se folosește corticoterapia ca atare sau asociată cu imunosupresive (metotrexat sau ciclofosfamidă). Tratamentul este de lungă durată și pune numeroase probleme datorită efectelor secundare ale medicamentelor folosite.

B. PEMFIGOIDUL CICATRICEAL (PEMFIGOIDUL BENIGN AL MUCOASELOR)

Este o afecțiune buloasă de natură autoimună, mai puțin gravă decât pemfigusul vulgar, care interesează mucoasa bucală, conjunctiva, mucoasa laringiană, genitală și doar în mod excepțional pielea. Leziunile cutanate apar în urma celor bucale. Etiologia afecțiunii este necunoscută. Sexul feminin este mai interesat, afecțiunea apare în special la persoanele în vârstă, foarte rar la tineri sau copii.

1. Aspect clinic - Tabelul 5

Leziunile bucale sunt destul de polimorfe. Se pot observa leziuni erozive, leziuni atrofice ale gingiei (gingivită descuamativă) bule de dimensiuni variabile care se sparg dând naștere unor ulcerații cronice, care la vindecare pot da naștere unor cicatrici retractile. Bula este de tip subepitelial, cu plafon gros. Mucoasa aparent „sănătoasă" pot avea uneori un conținut hematic rozat. Prin spargerea bulelor iau naștere ulcerații sângerânde pe ale căror margini mai pot fi văzute resturi de epiteliu necrozat.

În formele incipiente ale leziunii aceste ulcerații se pot vindeca spontan.

Leziunile gingivale sunt cel mai frecvent întâlnite. La acest nivel se pot observa eritem, eroziuni, ulcerații și bule de întindere variabilă. Leziunile au un curs cronic cu pusee de exacerbare și ameliorare. În ordinea frecvenței mai sunt interesate mucoasa palatină, jugală, fața ventrală a limbii și planșeul bucal. Leziunile bucale generează tulburări funcționale uneori importante, agravate de o igienă bucală dificil de efectuat.

2. Patologie

La nivelul membranei bazale au fast puse în evidență depozite de imunoglobuline și complement localizate la nivelul laminei lucida. Prezența acestor depozite atrag la acest nivel polimorfonucleare și eozinofile, care prin proteazele

Tabelul 5

PEMFIGOIDUL CICATRICEAL - TABLOU CLINIC

1. **Debut** lent, insidios, fără semne generale
2. **Curs** cronic, evoluție clinică (remisiuni/exacerbări)
3. **Bule** cu plafon subțire, uneori conținut rozat,se sparg mai greu →
4. **Ulcerații** mai restrânse cu resturi de epitelii pe suprafață
5. **Localizare** → Bucală : pe mucoasa fără gingii, palat, dar și jugală, limbă
   → Alte mucoase : conjunctivă, uretră, vagin, rect
6. Uneori lasă cicatrici retractile după vindecare
7. Semn Nikolsky (+)
8. **Adenopatie** absentă

lizozomale eliberate duc la distrugeri ale membranei bazale. Leziunile pot fi accentuate și prin activarea complementului. Rezultatul final este clivajul membranei bazale pe întinderi variabile, cu separarea epiteliului de corion și formarea unor vezicule și **bule de tip subepitelial**. Spre deosebire de pemfigus, în pemfigoidul cicatriceal nu au fost puși în evidență anticorpi circulanți anti membrană bazală.

3. Aspect histologic

Pemfigoidul cicatriceal se caracterizează prin clivaj subepitelial cu separarea epiteliului de corion. Acantoliza nu este prezentă. La nivelul corionului se observă un infiltrat de intensitate variabilă cu limfocite, uneori eozinofile și deseori plasmocite. Vasele din corionul superficial apar dilatate, iar în corionul profund pot fi observate uneori infiltrate inflamatorii.

4. Imunofluorescența directă

Pune în evidență în peste 80% din cazuri depozite omogene de IgG și complement (C3, C4, C1,2) de-a lungul membranei bazale. Aceste depozite sunt foarte asemănătoare cu cele din pemfigoidul bulos.

Prognosticul afecțiunii este mult mai puțin grav decât în pemfigus-ul vulgar. Totuși cursul cronic, caracterul recidivant si tulburările funcționale generate produc suferințe de durată bolnavilor.

5. Diagnostic diferențial

Trebuie făcut cu pemfigus-ul vulgar, lichenul plan eroziv; iar în cazul leziunilor gingivale și cu lupusul eritematos discoid sau reacțiile alergice de contact. Diagnosticul clinic orientativ se face în urma istoricului afecțiunii, aspectului clinic al leziunilor, tipul bulelor și localizarea lor.

Diagnosticul de certitudine se face prin examen histopatologic și imunofluorescența directă.

6. Tratament

În cazurile cu gravitate lezională medie corticoterapia locală în aplicații topice sau în adezivi de mucoasă, este suficientă. Se folosesc corticoizii cu acțiune intensă (betametazon, fluocinoid, clobetasol). În cazuri grave cu leziuni întinse și recidive repetate tratamentul de elecție rămâne corticoterapia generală asociată sau nu cu imunosupresive.

C. PEMFIGOIDUL BENIGN

Este o afecțiune cutaneo-mucoasă de etiologie necunoscută, clinic foarte asemănătore cu pemfigoidul cicatriceal. Spre deosebire de acesta, tegumentele sunt principalul sediu al leziunilor, care sunt tot de tip bulos. La circa 1/3 din cazuri apar leziuni asociate cutaneo-mucoase concomitente.

Afecțiunea este întâlnită în principal la persoanele în vârstă (70-80 de ani) fără diferență de sex.

1. Aspectul clinic

Leziunile cutanate de tip bulos sunt deseori precedate de erupții eritemato-papuloase, pruriginoase. Distribuția lor este predominant pe trunchi și membre. Afecțiunea interesează într-un procent de cazuri și alte zone mucoase ale corpului printre care și mucoasa bucală.

Leziunile bucale sunt absolut asemănătoare cu cele din pemfigoidul cicatriceal. Bulele sunt de tip subepitelial, cu plafon gros; prin spargerea lor iau naștere ulcerații cronice cu aspect nespecific. Sediul leziunilor este mucoasa gingivală pe ambele versante, palatul moale, mucoasa jugală și platul bucal. Leziunile bucale sunt însoțite totdeauna de leziuni cutanate.

2. Patogenie

Este similară cu a pemfigoidului cicatriceal. Au fost puși în evidență anticorpi circulanți dirijați împotriva unor componente ale membranei bazale (lamina lucida) și a hemidesmozomilor ce leagă celulele bazale de aceasta. Fixarea anticorpilor la aceste nivele atrage după sine activarea complementului și atragerea polimorfonuclearelor neutrofile în zona membranei bazale. Enzimele eliminate și complementul activat produc leziuni ale membranei bazale, detașarea celulelor bazale și clivaj subepitelial.

3. Aspect histologic

Microscopia optică relevă același tip de leziune ca și în pemfigoidul cicatriceal și anume clivajul subepitelial cu formarea de vezicule, bule și apoi ulcerații.

Imunofluorescența directă pune în evidență depozite de IgG și C3 la nivelul membranei bazale.

Spre deosebire de pemfigoidul cicatriceal evoluția bolii este caracterizată de pusee de acutizare și remisiuni spontane care favorizează într-un fel tratamentul.

4. Tratament

Se utilizează atât corticoterapia sistemică cât și agenții imunosupresori pentru a reduce efectele secundare ale unei corticoterapii prelungite.

5. Tratamentul diferențial

Se face cu pemfigoidul cicatriceal, pemfigus-ul vulgar și toxidermiile buloase.

D. ERITEMUL POLIMORF

Este o dermatoză cutaneo mucoasă acută considerată nu atât o afecțiune propriu zisă, cât mai curând o reacție de hipersensibilitate atipică (Shklar și Mc. Cathy). Este

relativ frecvent întâlnită prezentând atât manifestări bucale cît și cutanate. Spre deosebire de alte afecțiuni buloase prezintă o tendință de auto limitare în timp.

1. Etiologie

Afecțiunea este de natură necunoscută. Este considerată ca fiind o reacție de hipersensibilitate la o serie de agenți cauzali foarte numeroși și diferiți. Astfel sunt foarte bine cunoscute aparițiile de eritem polimorf în urma administrării unor **medicamente** (penicilină, sulfonamide, barbiturice, salicilați hidantoină etc.) sau în urma **unor infecții virale** (herpes, vaccinări antipoliomielitice, virus Coxakie, virus gripal etc.). Erupții de eritem polimorf au mai fost observate în cursul unor **afecțiuni autoimune** (lupusul eritematos sistemic, dermatomiozită, vasculite alergice etc.).

Afecțiunea poate fi întâlnită la toate grupele de vârstă. Este interesant de menționat că în timp ce la copii cea mai frecventă cauză de apariție a eritemului polimorf sunt infecțiile, la adulți cea mai frecventă cauză sunt medicamentele.

2. Aspectul clinic - Tabelul 6

Eritemul polimorf poate apărea sub forma unei erupții cutaneo-mucoase acute sau numai cutanate. Cam 25-50% din pacienți cu leziuni ale pielii pot prezenta și manifestări bucale. Uneori erupțiile apar numai la nivelul cavității bucale și buzelor. La anumiți pacienți afecțiunea are un caracter recidivant, cu exacerbări primăvara sau toamna.

3. Leziunile cutanate

Denumirea boii reflectă în fapt și marea varietate a leziunilor sale cutanate. Leziunea clasică este denumită în formă de „cocardă" sau de „țintă"; se prezintă sub forma unor leziuni eritematoase inelare, concentrice, separate de zone de colorație normale. Centrul leziunii prezintă un aspect eritematos. Leziunile prezintă o formă rotundă sau ovalară circumscrisă și apar în special la nivelul extremităților. În afara acestor leziuni tipice la nivelul pielii mai pot fi observate macule, papule, vezicule, bule sau placarde urticariene. Leziunile cutanate au în general o dispoziție simetrică.

4. Leziunile bucale

Leziunea bucală primară este o mică zonă eritematoasă, inflamatorie pe suprafața căreia se dezvoltă vezicule sau bule. Acestea se sparg foarte repede datorită subțirimii plafonului (bulă intraepitelială) dând naștere unor ulcerații multiple superficiale. **Uneori leziunile bucale nu sunt însoțite de leziuni cutanate.**

Localizarea leziunilor este cu precădere în zonele anterioare ale cavității bucale: buze, obraji, palat, limbă. Rareori apar la nivelul gingiilor. Leziunile pot avea un caracter recidivant, ele reapărând ca ulcerații multiple pe un fond

Tabelul 6

ERITEMUL POLIMORF - TABLOU CLINIC

1. **Debut** acut, brusc, uneori însoțit de semne generale
2. **Vezicule/bule** apar inconstant, se sparg rapid
3. **Ulcerații** superficiale, multiple, întinse, pe fond eritematos, hemoragic
4. **Localizare** - în zonele „anterioare" ale cavității bucale:
   buze (roșul de buză și fața mucoasă) jugală, limbă, palat
   - dispoziție simetrică
5. **Leziuni cutanate în „cocardă sau țintă"**
6. **Tendință de vindecare** spontană 2-3 săptămâni/recăderi sezoniere
7. Forma acută întinsă cutaneo-mucoasă - **Sindromul Stevens-Johnson**

eritematos care pot durea de la 7-10 zile până la câteva săptămâni. Uneori leziunile pot debuta brusc sub forma unor erupții însoțite de febră, adenopatie și ușoară alterare a stării generale.

Forma acută gravă a eritemului polimorf este cunoscută sub numele de **sindrom Stevens-Johnson.** Ea interesează pe lângă tegumente și mucoasele bucală, oculară, genitală uneori esofagul și tractul respirator. Leziunile clasice se însoțesc de bule și ulcerații ce sângerează ușor. Starea generală este alertată.

5. Simptomatologia

Este proporțională cu întinderea leziunilor; pacienții se plâng de usturime, dureri și tulburări funcționale de intensitate variabilă.

6. Patogenie

Afecțiunea este produsă se pare de un mecanism autoimun. Au fost puse în evidență complexe autoimune circulante care au ca țintă vasele terminale ale pielii sau submucoasei.

7. Histopatogenie

Aspectul microscopic al leziunilor bucale este destul de caracteristic. Se observă edem intra și intercelular (spongioză) cu lichefiere degenerativă a celulelor din straturi superficiale ale epiteliului. Contururile celulelor sunt prost delimitate și se pot observa acumulări de fluid intra-epitelial în care se găsesc răspândiți „nuclei izolați". Pe măsură ce boala evoluează apare degenerescența hidropică a stratului bazal cu formarea de bule subepiteliale. Corionul prezintă un infiltrat inflamator dens uneori cu dispoziție perivasculară, format din limfocite, macrofage, plasmocite, PMN neutrofile, ocazional eozinofile.

Imunofluorescența directă a pus în evidență depozite de IgM, complement și fibrină în pereții vasculari. Aceste observații susțin o vascularită mediată prin complexe imune, ca fiind mecanismul patogen ce stă la baza leziunilor din eritemul polimorf.

8. Diagnosticul pozitiv

Este sugerat de debutul în general brusc al leziunilor bucale, dispoziția lor simetrică în partea „anterioară" a cavității bucale. El este în general dificil în absența leziunilor cutanate, datorită aspectului deseori nespecific al leziunilor.

9. Diagnostic diferențial

Se va face cu:

- pemfigus-ul vulgar - prezintă un debut lent, insidios, cronic, fără alterarea stării generale, cu dispoziția leziunilor în special în zonele posterioare ale cavității bucale și tendință de clivaj pe arii întinse a epiteliului din vecinătate.

- pemfigoidul cicatriceal și pemfigoidul benign la care leziunile bucale și cutanate sunt caracteristice.
- lichenul plan bulos, este aproape întotdeauna însoțit de leziuni tipice lichenoide, nu debutează brusc și afectează persoanele de vârstă medie și înaintată.
- aftoza acută - apar ulcerații multiple fără caracter sângerând, care confluează tardiv, nu sunt însoțite de vezicule sau bule.
- primoinfecția herpetică - apare la copii și persoane tinere, este precedată de mici vezicule confluate, nu este însoțită de leziuni cutanate, prezintă o dispoziție a leziunilor și pe mucoasa ce acoperă osul, prezintă o citologie caracteristică, iar starea generală a bolnavilor este alterată.
- toxidermiile buloase.

10. Diagnosticul definitiv

Se face prin examen histopatologic însoțit de imunofluorescența directă, care în cazul eritemului polimorf prezintă un tablou nespecific spre deosebire de celelalte dermatoze buloase.

11. Tratament

În cazul formelor nu foarte întinse, localizate la nivelul cavității bucale se recomandă un tratament simptomatic, antiinfecțios și antiinflamator local în băi de gură compuse sau colutorii.

În cazul formelor grave este indicată corticoterapia în doze medii și cure de scurtă durată, însoțite de tratament simptomatic.

Prognosticul afecțiunii este în general bun, cu excepția erupțiilor recidivante sau a sindromului Stevens-Johnson.

Diagnosticul diferențial al dermatozelor buloase cu manifestări bucale poate fi rezumat în tabelul 7.

Tabelul 7

DERMATOZELE BULOASE - DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL

1. Cu alte dermatoze buloase - pe baze clinice, histopatologice, imuno-fluorescență
2. Cu LP bulos sau LE discoid ,
3. Cu virozele cutaneo-mucoase (în special primoinfecția herpetică sau zona zoster
4. Cu reacții alergice locale (toxidermii buloase, alergii de contact)
5. Cu arsurile chimice sau fizice

MANIFESTĂRI ALERGICE LA NIVELUL MUCOASEI BUCALE

Deși în general acest tip de reacții apar mai frecvent la nivelul pielii, mucoasa bucală poate fi și ea sediul unor conflicte alergice cu punct de pornire general sau local. Mucoasa bucală poate fi interesată împreună cu pielea în astfel de reacții (ex. asocierea de urticarie cu angioedem labial) sau poate fi singura zonă afectată de alergie. Un astfel de exemplu sunt reacțiile la medicamente.

I. Reacțiile locale la alergeni generali

Sunt reacții locale de tip alergic ca răspuns la acțiunea unor antigene intrate în circulație pe cale generală fie digestivă, fie parenterală.

1. Etiologie

Există numeroase medicamente sau alimente capabile să declanșeze reacții alergice la nivelul mucoasei bucale. Dintre acestea se pot cita:

- Antimalaricele
- Aspirina
- Antialergicale
- Barbituricele
- Codeina
- Eritromicina
- Sărurile de aur
- Indometacinul
- Anestezicele locale
- Meprobamat-ul
- Metildopa
- Oxacilina
- Penicilina
- Hidantoina
- Streptomicina
- Sulfamidele
- Tetraciclina
- Convervanți și stabilizatori ai medicamentelor și anestezicelor

De asemenea există o serie de alimente care pot avea aceleași efecte printre care putem enumera: produsele de carne conservate, mezelurile conservate, laptele praf, peștele și moluștele conservate, ouăle, fructe (zmeură, fragi) brânzeturi fermentate, coloranți alimentari, conservanți etc.

2. Patogenie

Mecanismele ce stau la baza acestor manifestări sunt reacțiile de hipersensibilitate tip I, II, III în care rolul dominant îl are imunitatea umorală.

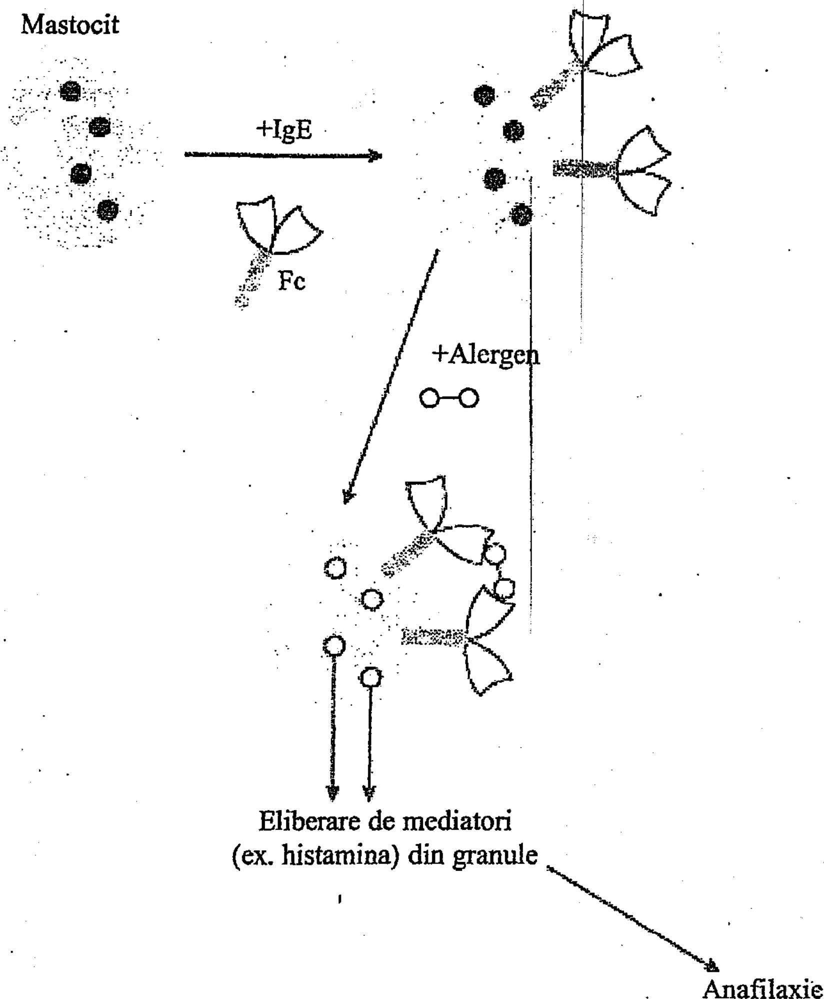


Fig. 28 Reacția de hipersensibilitate de tip I (anafilactic) Degranularea mastocitelor în urma interacțiunii antigenului cu anticorpii homocitotropici legați (reaginici) - După Roitt și Lehner modificat

Vor apărea astfel câteva manifestări specifice de alergie corespunzătoare fiecărei clase, care la nivelul mucoasei bucale vor prezenta unele aspecte particulare.

Capacitatea alergenă a medicamentului, alimentului sau substanței respective este legată atât de structura sa chimică (imunogenitatea sa), frecvența expunerilor cât și reactivitatea individuală a bolnavilor.

A. Urticaria și edemul antioneurotic, angioedemul (Hipersensi-bilitatea de tip I).

Antigenul respectiv declanșează apariția de anticorpi de tip IgE cu care formează complexe ce se pot fixa pe suprafața mastocitelor atât de la nivelul pielii și mucoaselor cât și din alte regiuni ale organismului (tract respirator etc.). Rezultatul este degranularea acestora cu eliberarea numeroșilor mediatori chimici și substanțe vasoactive, răspunzătoare de manifestările clinice ale acestui tip de alergie (fig. 28). Substanțele vasoactive (histamina, serotonina etc.) favorizează vasodilatația și creșterea permeabilității vasculare, având drept consecință extravazarea unor cantități variabile de ser și proteine plasmatice cu formarea de edem intratisular și apariția unor erupții de tip urticarian mai mult sau mai puțin întinse. Fenomenele apar rapid și durează câteva ore după care dispar treptat prin resorbția exudatului.

Eritemul poate fi însoțit de priurit, raș urticarian, papule și placarde la nivelul tegumentelor, tumefacția buzelor și limbii.

Uneori când edemul este însemnat poate produce tulburări de fonație, alimentație și mai grav de respirație, mai ales când în afara limbii este intercsată și mucoasa laringiană.

B. Purpura alergică (hipersensibilitatea de tip II)

Sunt reacții citotoxice declanșate de anticorpi dirijați împotriva unor substanțe sau medicamente fixate pe suprafața unor celule sangvine (eritrocite, trombocite). Deși antigene incomplete prin structura lor, odată fixate pe membrana celulară, devin antigene complete ce induc apariția de anticorpi specifici de tip IgG ce se combină cu acestea. Celulele astfel modificate atrag fie macrofagele, fie celulele natural killer, fie complementul care prin acțiunea lor directă distrug aceste celule devenite țintă (fig. 29).

Acest tip de mecanism reactiv întâlnit în reacțiile hemolitice după transfuzii, poate apărea și în cazul hipersensibilizării medicamentoase. Astfel de exemplu sunt anemia hemolitică după, administrarea de Clopromazină sau purpura trombocitopenică apărută după acțiunea unor medicamente asupra trombocitelor. Liza masivă a plachetelor sangvine are ca rezultat alterări în faza vasculară a hemostazei cu apariția unor reacții pupurice. Acestea se pot manifesta și la nivelul mucoasei bucale prin peteșii sau sufuziuni sangvine submucoase, apărute după administrarea unor medicamente (Penicilină, Ledomid, Rifampicină etc.)

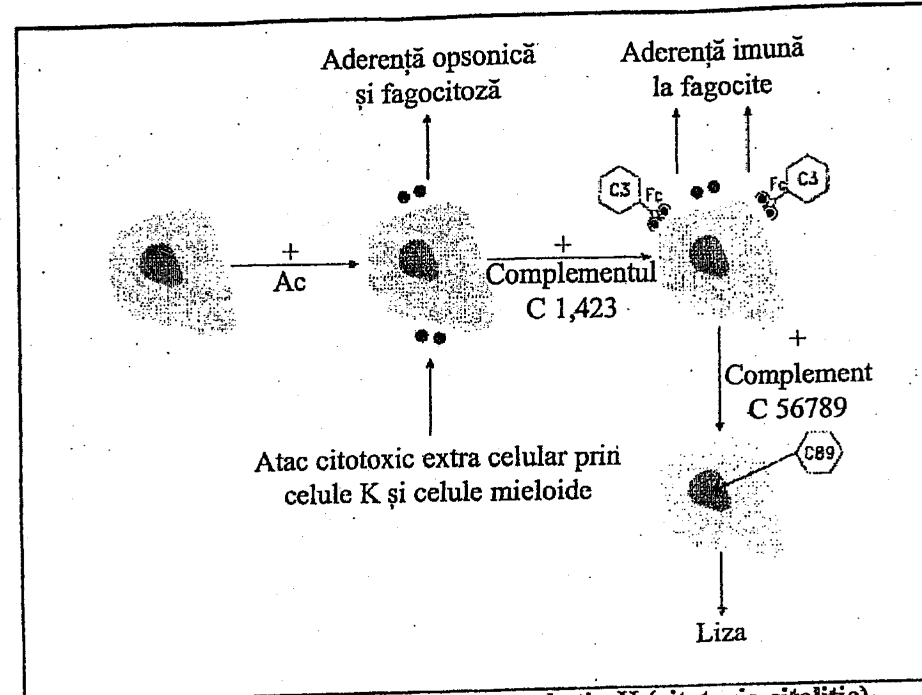


Fig. 29 Reacția de hipersensibilitate de tip II (citotoxic-citolitic) Anticorpii anti-antigene de suprafață determină moartea celulei nu numai prin liza C-dependentă, ci și prin reacțiile de aderență urmate de fagocitoza sau prin distrucție extracelulară non-fagocitică de către anumite celule limforeticulare (citotoxicitate mediată celular, anticorp-dependență) - După Roitt și Lehner modificat

C. Toxidermiile buloase-ulcerative (Hipersensibilitatea de tip III) mediată prin complexe imune circulante (descrisă inițial ca „boala serului") poate fi declanșată atunci când administrarea prelungită a unor medicamente duce la apariția unor anticorpi specifici. Complexele antigen-anticorp formate se pot fixa în anumite țesuturi (piele, mucoase, articulații, rinichi etc.) și activa complementul (C3, C5 ..... C8, C9). Acești produși duc la eliberarea de histamină, creșterea permeabilității vasculare și eliberarea de factori chemotactici. Polimorfonuclearele atrase la nivelul leziunii pot fagocita pe de-o parte complexele imune formate, iar pe de altă parte eliberează o serie de amine proteolitice (proteinaze, colagenaze) și substanțe care cresc permeabilitatea vasculară (kinine, proteine policationice) toate având ca rezultat agravarea leziunii inițiale și distrugeri tisulare. Fracțiunile de complement activate precum și alți factori activi eliberați la nivelul leziunilor pot produce agregări

trombocitare având ca rezultat atât eliberarea unor amine vasoactive cât și microtromboze la nivel local (fig. 30).

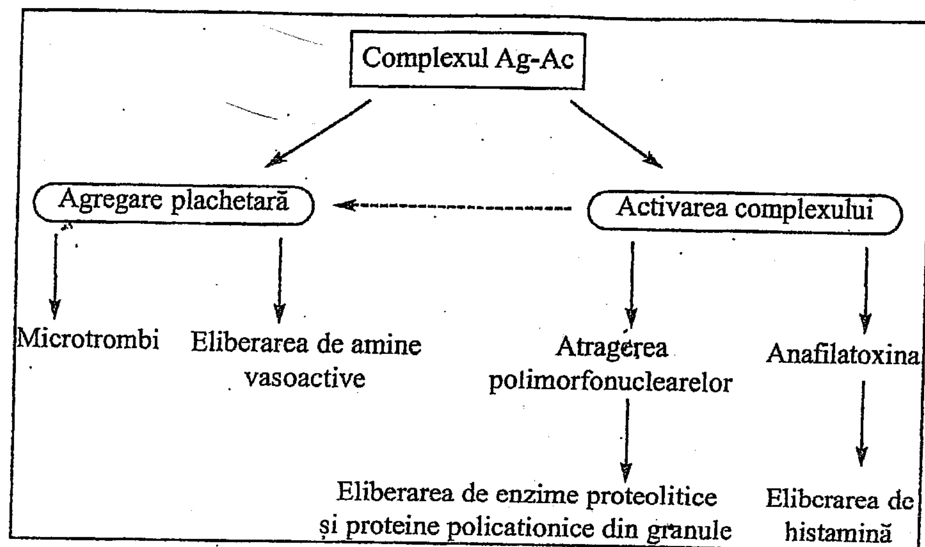


Fig. 30 Reacția de hipersensibilitate tip III (prin complexe imune) - După Roitt și Lehner modificat

În cazul în care acest conflict imun este localizat și la nivelul mucoaselor, vasele mici din corion vor fi afectate, rezultatul fiind apariția de leziuni epiteliale (vezicule, bule, ulcerații). În general aceste erupții de tip alergic au un debut acut, durata lor nu este prea lungă, ele având tendința de dispariție și vindecare spontană după întreruperea contactului cu antigenul. Medicamente mai des incriminate în apariția lor sunt: streptomicina, penicilina, sulfamidele, medicamente antiinflamatorii.

Concluzii. În reacțiile locale la medicamente sau alte substanțe, sunt implicate deci toate aceste trei tipuri de hipersensibilitate. În consecință și manifestările clinice vor fi variate, atât generale cât și locale. Manifestările bucale pot apărea localizat sau pot fi însoțite de manifestări generale: edem Quincke, urticarie, raș alergic, angioedem, crize de astm, anemie hemolitică, sindrom purpuric, trombocitopenie etc.

3. Manifestări locale - aspect clinic

Pot apărea la nivelul tegumentului feței și/sau mucoasei bucale.

Depind de o serie de factori ca: contacte anterioare cu substanțe alergică, doza acesteia, tipul medicamentului și structura sa, predispoziția individuală la reacții alergice.

Manifestările pot apărea rapid (mai ales în cazul hipersensibilității imediate tip I) sau după câteva zile.

• ***Angioedemul*** se prezintă ca tumefacții moi, difuze ale țesuturilor periorale, buze, pleoape, obraji, apărute relativ rapid (minute, ore) și care durează 1-2 zile se întrerupe contactul cu alergenul. Colorația tegumentelor nu este modificată dispoziția sa este în general simetrică. Pericolul apare atunci când angioedemul apare brusc, cuprinde limba și/sau mucoasa laringiană ducând la tulburări acute de respirație. Situația presupune urgență: intubare traheală în condiții de spital, medicale specifică (adrenalină s.c. sau în limbă, corticoizi-hemisuccinat de hidrocortizon, antihistaminice).

• ***Erupții cutanate:*** erupții urticariene (papule, placarde pruriginoase) eritem sau leziuni veziculo-buloase. Mai rar pot apărea leziuni „țintă" de eritem polimorf.

• ***Peteșii și echimoze*** (Purpura alergică) apar datorită permeabilității capilare crescute, alterare ce duce la extravazări de sânge în mici cantități care confluează în țesuturi. Peteșiile sunt mici pete de 1÷3 mm diametru grupate pe arii de mărime diferită. Echimozele sau sufuziunile sangvine sunt mai mari. Aceste manifestări apar mai ales în reacțiile tip II și III.

• ***Bule și ulcerații*** (Toxidermii buloase): Pot fi reduse, localizate sau întinse, de tip eritem polimorf, fără manifestări cutanate. Tabloul clinic este variat, de la leziuni izolate eritematoase, buloase, până la leziuni întinse tip ulcerativ, rezultate din spargerea bulelor sau apărute direct ca atare. Au la bază în general mecanisme de hipersensibilitate tip III.

În concluzie se poate afirma că manifestările alergice la nivelul mucoasei bucale prezintă în general un aspect nespecific: congestie, edem, petesii, ulcerații, bule, leziuni care pot apărea și în alte afecțiuni de mucoasă. Apariția, întinderea, aspectul clinic și evoluția lor sunt elemente care ne pot sugera prin urmare o etiologie alergică.

4. Histopatologie

Aspectul histologic este în general nespecific. Pot fi observate spongioză, necroze ale celulelor spinoase și ale stratului bazal, vezicule intraepiteliale. La nivelul corionului se pot observa edem, infiltrate cu limfocite, polimorfonucleare și eozinofile de densitate variabilă, iar uneori în dispoziție perivasculară sau focală.

5. Diagnostic pozitiv

Din cauza aspectului nespecific atât clinic cât și histologic acesta nu este totdeauna ușor de pus. Examenul clinic general și local trebuie făcut atent pentru a pune în evidență reacțiile și leziunile de natură tipic alergică (urticarie, angioedem, peteșii etc.). Istoricul afecțiunii și anamneza sunt foarte importante

întrucât pot semnala folosirea anumitor medicamente sau alimente pe cale generală. Întreruperea tratamentului presupus cauza sau eliminarea alimentelor suspectate, duc la ameliorarea rapidă a fenomenelor. Cu excepția edemului Quincke și a reacțiilor respiratorii acute apărute în cadrul anafilaxiei, manifestările alergice bucale nu constituie o urgență imediată; este foarte importantă prevenirea unor episoade ulterioare prin decelarea substanței cauzale. Aceasta poate fi făcută prin teste alergologice efectuate într-un serviciu specializat.

6. Diagnosticul diferențial

În cazul toxidermiilor buloase va fi făcut cu dermatozele buloase autoimune (pemfigus, pemfigoid), cu eritemul polimorf, el însuși o formă de manifestare alergică, sau cu leziunile produse de substanțe caustice ingerate accidental (acizi, baze etc.).

De asemenea se vor departaja de debutul acut al unor leucoze, aftoză acută, primoinfecție herpetică sau lichenul plan acut.

7. Tratament

Tratamentul de urgență se adresează manifestărilor acute de tip anafilactic care pot apărea brusc după administrarea unor medicamente de uz stomatologic (ex. anestezice). Se va administra adrenalină s.c. sau în masa musculară a limbii, Hidrocortizon hemisuccinat antihistaminice paralel cu oxigenoterapie.

De egală importanță atât în aceste situații cât și în celelalte tipuri de manifestări este identificarea și înlăturarea substanței cauzale. Erupțiile de tip veziculo-bulos și ulcerativ vor fi tratate cu corticoterapie locală în băi de gură sau colutorii, administrate împreună cu un antifungic, un anestezic și eventual antibiotice pentru prevenirea suprainfectării. Concomitent se vor administra antihistaminice și calciu pe cale generală. În general leziunile răspund bine la tratament, spre deosebire de cele din dermatozele acute imune, iar fenomenele dispar în 7-10 zile este înlăturat concomitent și agentul cauzal.

II. Reacții locale la alergeni locali

Alergiile de contact (hipersensibilitatea de tip IV)

Sunt reacții locale de tip alergic ca răspuns la acțiunea directă a unor substanțe (medicamente, coloranți etc.) asupra mucoasei sau pielii. Aceste substanțe pătrund pe cale directă transmucos sau transcutan activând sistemul imunitar local și declanșând reacții de hipersensibilitate specifică de tip IV, cu mediere celulară (Fig. 31).

1. Etiologie

Există numeroase medicamente sau substanțe chimice care pot declanșat astfel de reacții:

• Alopurinol	• P.A.S.	• Coloranți alimentar
• Sărurile de aur	• Fenotiazin	• Cimenturi chirurgic
• Furosemid	• Propranolol	• Componenetele pastele de dinți și apel gură
• Hidroxiclorochin	• Chinidină	
• Mercur sau amalgam	• Streptomicină	
• Metildopa	• Tetraciclinele	• Chewing gum
• Aliaje de Palladiu-Ag	• Tolbutamid	• Uleiuri esențiale (Euge

Coloranții din acrilatele de proteze sau monomerii liberi, nepolimerizaț fost și ei incriminați în apariția unor astfel de reacții locale.

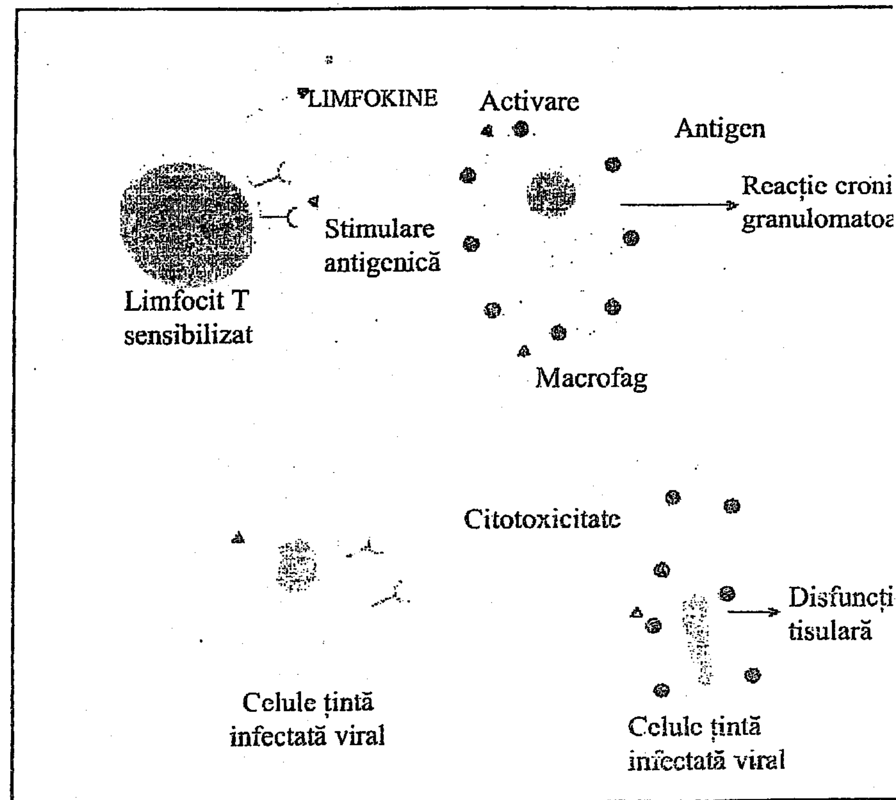


Fig. 31 Reacția de hipersenzibilitate tip IV (hipersensibilitatea întârziat mediată celular) - După Roitt și Lehner - modificat

2. Patogenie

Antigenele pătrunse prin mucoasă fie ca atare, fie ca haptene fixate apoi diferite structuri epiteliale sunt recunoscute de celulele Langerhans aflate

număr mare atât în epiderm cât și în mucoasă printre keratinocite.

Antigenele sunt fagocitate, prelucrate și prezentate celulelor T din ganglionii regionali sau structurile limfatice regionale. Celulele T activate se întorc la sediul de pătrundere al antigenului și prin limfokinele activate produc modificările tisulare observate în acest tip de reacții.

3. Aspect clinic

Leziunile apărute în alergiile de contact îmbracă un aspect destul de nespecific: *eritem, vezicule, ulcerații* de întindere și cu distribuție variabilă, de regulă la locul de contact cu substanța alergenă.

O formă mai particulară de leziune este ***reacția lichenoidă de contact.*** La locul de contact cu mucoasa apar erupții lichenoide limitate mai șterse, decât în lichenul plan idiopatic. Pot fi observate rețele, atrofie, eroziuni sau chiar ulcerații. Astfel de erupții au fost observate la contactul mucoasei cu aliaje de punți, fețele acrilice, amalgamul din obturații sau induse de traume mecanice (croșete, arcuri ortodontice, dinți în malpoziție).

4. Histopatologie

Aspectul microscopic este de inflamație nespecifică.

Se pot observa infiltrat limfo-histiocitar difuz sau perivascular în corionul superficial, vasodilatație și ocazional, eozinofile. La nivelul epiteliului se pot observa spongioză, necroza unor celule bazale și spinoase, apariția de vezicule și apoi ulcerații.

5. Diagnostic

Uneori acesta este dificil datorită aparatului clinic nespecific, iar decelarea substanței sau medicamentului cauzal este și ea dificilă. Istoricul și anamneza sunt esențiale pentru diagnostic, deși uneori relația cauză-efect este greu de pus în evidență, datorită debutului lent și asimptomatic a unor astfel de reacții. Biopsia este utilă întrucât pot fi eliminate alte afecțiuni cu aspect similar clinic, dar diferit histologic.

6. Diagnostic diferențial

Se va face cu dermatozele autoimune, lichenul plan idiopatic, leucoplaziile sau candidoza cronică.

7. Tratament

Înlăturarea substanței sau materialelor cauzale atunci când pot fi identificate este primul deziderat al tratamentului. Pentru tratamentul leziunilor se pot folosi corticoizii în aplicații locale în colutorii, ape de gură sau adezivi de mucoasă.

LEZIUNI TRAUMATICE ALE MUCOASEI BUCALE

I. ULCERAȚIILE TRAUMATICE

1. Etiologie

Sunt produse de acțiunea mecanică directă asupra mucoasei a diferiților factori traumatici locali:

- dinți malpoziționați, cu margini tăioase, cuspizi ascuțiți, resturi radiculare ascuțite.
- margini ale protezelor mobile, ale coroanelor largi, ale corpului punte, arcuri ortodontice, croșete.
- înțepături, tăieturi cu corpi străini din alimentație
- traumatisme exobucale care strivesc părțile moi de planurile dure dentare sau osoase

2. Aspect clinic

Este de cele mai multe ori nespecific.

Ulcerațiile traumatice sunt de obicei leziuni reduse în suprafață, situate în dreptul agentului cauzal, în general ușor de recunoscut. Leziunile prezintă un aspect inflamator, sub forma unui eritem difuz acoperit cu depozite de fibrină alb-gălbui. Sunt în general dureroase. Leziunile cronice pot fi ușor indurate și pot prezenta uneori un halou keratozic.

Arsurile chimice

Apar în urma ingestiei accidentale de substanțe acide, bazice etc. sau a aplicării unor medicamente cauterizante (acid tricloracetic, nitrat de argint, perhidrol etc.)

Deși se prezintă tot ca ulcerații cu aspect nespecific, au unele particularități. Pe suprafață pot prezenta resturi de epiteliu necrozat de culoare albicioasă, ce se pot decola ca plafonul bulelor sparte. Conturul lor este regulat, înconjurat de un halou congestiv, iar leziunile mai puțin reliefate ca ulcerații traumatice.

Obiceiurile vicioase de mușcare a obrajilor sau a buzelor dau naștere de cele mai multe ori nu la leziuni ulcerative ci hiperkeratozice. Zonele traumatizate sunt prost delimitate, keratoza este dispusă neregulat, are un aspect „scămoșat", „zdrențuit" și se poate înlătura cu pensa, semn ce le deosebește de keratozele adevărate ale mucoasei.

3. Aspect histologic

Ulcerațiile traumatice se prezintă sub forma unei arii de necroză a epiteliului care este înlocuit cu depozite de fibrină ce conțin celulele necrozate, PMN neutrofile și resturi tisulare. Fundul ulcerației prezintă numeroase vase dilatate, infiltrat celular inflamator și țesutul de granulație în formare.

În cazul leziunilor cronice țesutul de granulație este foarte abundent, iar inflamația poate interesa și țesutul muscular subiacent.

4. Diagnosticul diferențial

Se face cu ulcerele cronice sifilitice sau tuberculoase, cu formele de debut de carcinom sau cu aftele majore. Diagnosticul pozitiv este în general ușor de pus iar tratamentul vizează înlăturarea cauzelor și administrarea unui colutoriu antiinflamator sau a unor produse similare tipizate (Romazulan, Pyralvex).

II. HIPERPLAZIILE GINGIVO-MUCOASE PROTETICE (Hiperplaziile fibroase protetice)

Sunt leziuni traumatice cronice de tip hiperplazic, produse de protezele mobile prost adaptate.

1. Aspect clinic

Se prezintă sub forma unor zone hiperplazice de mucoasă situate cel mai frecvent în fundul de sac vestibular, în dreptul marginilor unor proteze mobile. Aspectul lor este de plici, pliuri de mucoasă alungite dispuse paralel cu fundul de sac vestibular și cu marginile protezei. Uneori apar dispuse chiar pe 2-3 rânduri paralele, dând naștere unor formațiuni întinse cu aspect pseudo-tumoral. Mucoasa acoperitoare este în general nemodificată sau ușor congestivă.

Ocazional între pliurile de mucoasă pot apărea ulcerații traumatice. În general sunt asimptomatice sau pot fi însoțite de jenă în timul masticației.

Apariția lor este legată de lipsa de concordanță între proteză și câmpul protetic apărută în urma resorbției și a marginilor lungi ale protezei.

Histologic se constată o proliferare fibroasă excesivă care formează masa zonelor hiperplazice, acoperite de un epiteliu normal. Leziunea poate prezenta zone de inflamație dispuse focal, neuniform.

Tratamentul este chirurgical, excizie urmată de plastie a vestibulului, menținut pe poziție prin sutura a mucoasei la periost și căptușite intraoperatorie a protezei. După vindecare se recomandă refacerea protezei.

GINGIVITA (STOMATITA) ULCERO NECROTICĂ

Este o afecțiune relativ rară ce interesează în principal marginea liberă a gingiei și parodonțiul marginal, caracterizată printr-o inflamație acută și necroză a acestor țesuturi. Denumirea internațională ANVG (acute necrotizing ulcerative gingivitis) reflectă aceste trăsături.

A mai fost denumită „gingivita ulcerativă acută" sau „angina Vincent" atunci când afecțiunea prezintă o formă gravă cu extindere și spre alte regiuni ale cavităților bucale (palat, obraji, limbă, lojă amigdaliană). Chiar și în cazul acestor forme clinice întinse, acute, punctul de plecare îl constituie leziunile gingivale extinderea afecțiunii fiind favorizată de o serie de factori generali și locali.

1. ETIOLOGIE

Cauzele afecțiunii nu sunt până în prezent complet elucidate. Sunt incriminați o serie de factori cauzali locali și o serie de factori favorizanți de ordin general.

A. FACTORI LOCALI

a. Factori microbieni

Sunt implicați cel mai mult în apariția leziunilor. Observația inițială a lui Vincent și Plaut 1895 a fost confirmată prin cercetări moderne. Lisgarten și Socransky 1964, Falker și colab. 1987 etc.

Astfel au fost puși în evidență la nivelul leziunii bacterii fusiforme și spirochete (selemonas, treponeme) bacteroides (B. gingivales, B. melaninogenicus, B. intermedius). Asocierea fuzospirilară este cantitativ cel mai bine reprezentată în gingivita ulcero necrotică iar apariția simptomelor pare a fi legată direct de dezvoltarea excesivă a acestor germeni. Concomitent în sângele bolnavilor a putut fi demonstrată o creștere anormal de mare IgG și IgM dirijată contra Bacteroides și Spirochete (Chung și colab. 1983), paralel cu o scădere a activității chemotactice și fagocitare a leucocitelor (Coyen și colab.).

Cu toate acestea gemenii implicați în apariția bolii pot fi întâlniți și în alte procese patologice de la nivelul cavității bucale, fapt ce face ca ei să nu poată fi considerați ca agenți cauzali specifici. Pe lângă acțiunea lor se presupune că un rol important în apariția afecțiunii o au și ceilalți factori favorizanți.

b. Lipsa de igienă locală

Prezența plăcii bacteriene și a tartrului în cantitate mare pe un fond de

gingivită conică iritativă, creează un teren foarte favorabil acțiunii microbiene.

Fumatul constituie un factor favorizant important unanim acceptat (Cohen, Cole 1983, Stevens și colab. 1984, Falker și colab. 1987).

B. FACTORI GENERALI

Joacă un rol important în apariția leziunilor alături de factorii locali. Dintre ei putem enumera:

a. Stress-ul și factorii psihosomatici

Afecțiunea a fost întâlnită mai frecvent la personale în perioade de stress (militari în termen, persoane în perioade prelungite de examene etc.) (Cohen, Cole 1983). Se pare că prin descărcarea de catecolamine și prin creșterea hormonilor steroizi în stress s-ar putea declanșa o ischemie locală asociată cu o diminuare a mecanismelor de apărare (Maupin și Bell 1975).

b. Subnutriția/avitaminoza

Gingivita ulcero necrotică a fost observată mai frecvent la persoanele în perioade de stress (militari în termen, persoane în perioade prelungite de examene etc.) (Cohen, Cole 1983). Se pare că prin descărcarea de catecolamine și prin creșterea hormonilor steroizi în stress s-ar putea declanșa o ischemie locală asociată cu o diminuare a mecanismele de apărare (Maupin și Beel 1975).

2. MANIFESTĂRI CLINICE

Afecțiunea apare mai frecvent la tinere 18-23 ani, preponderent la bărbați.

Debutul este în general rapid însoțit de semne generale de intensitate variabilă în funcție de întinderea leziunilor stare generală alterată, febră, adenopatie. Aceste semne pot fi uneori absente.

Afecțiunea debutează prin leziuni ulcerative, apoi necrotice la nivelul papilelor interdentare care se extind apoi și la gingia marginală. Papilele apar „amputate", semn patognomonic al afecțiunii. Leziunile se extind pe zone de întindere variabilă ale gingiei, sunt acoperite de depozite albicioase (pseudomembrane) formate din țesut necrozat, microorganisme și fibrină.

Cel mai des afecțiunea debutează la nivelul grupului frontal inferior prin leziuni ulcerative și necroză la nivelul papilelor interdentare care apar „amputate", dispărute, semn patognomonic al gingivitei ulcero necrotice.

Leziunile cuprind apoi și gingia marginală pe zone variabile ca întindere. Gingia prezintă leziuni necrotice acoperite de false membrane (depozite albe formate din țesut necrozat, microorganisme și fibrină) sunt tumefiate, inflamate și dureroase; sângerează ușor la periaj și alimentație, fapt ce accentuează proasta igienă locală. Pacienții prezintă o halenă fetidă, hipersalivație, sângerări spontane.

În formele grave leziunile se extind în afara procesului alveolar interesând

și alte zone de mucoasă ale cavității bucale (pilieri amigdalieni, zona retromolară, văl palatin, mucoasă jugală) realizând forma clinică complexă de stomatită ulcero necrotică.

O formă particulară a gingivitei ulcero necrotice a putut fi observată la pacienții HIV pozitivi. Se caracterizează prin leziuni asemănătoare, dar cu un aspect mai puțin inflamator, cu tendința de distrugere tisulară în profunzime, rezistentă la un tratament obișnuit și fără tendință de vindecare.

Din punct de vedere al evoluției Manson și Rand 1961 descriu o formă acută, subacută și cronică a afecțiunii.

Uneori afecțiunea poate prezenta un caracter recidivant.

După vindecare deseori pot persista defecte „crateriforme" ale papilelor interdentare cu liză, uneori atrofie osoasă.

Aspect histologic

Se constată:

- necroză epitelială și a starturilor superficiale ale corionului
- infiltrat limfopalsmocitar în conjunctivul subiacent
- penetrare tisulară cu microorganisme

3. DIAGNOSTIC

După Stevens și colab. 1984 există trei semne patognomonice de diagnostic ale afecțiunii:

- necroză și ulcerația papilelor interdentare
- durerea
- sângerarea

Coroborarea lor cu factorii cauzali favorizanți: lipsa de igienă, fumat, gingivită iritativă cronică, stare generală alterată fac diagnosticul afecțiunii relativ ușor.

Diagnosticul diferențial se face cu:

- ***Stomatita herpetică*** apare rareori după pubertate, se însoțește de stare generală alterată (febră, curbatură), iar leziunile nu interesează gingia marginală și papilele interdentare; sunt precedate de vezicule.

- ***Aftoza acută*** apare în general după pubertate, nu se însoțește de o alterare marcată a stării generale, nu prezintă adenopatie inflamatorie, leziunile nu afectează gingia marginală și nici mucoasa fixă, pacienții relatează apariția unor afte minore în antecedente.

- ***Dematoze buloase*** apar la persoanele mai în vârstă; leziunile sunt precedate de bule, nu amputează papilele interdentare, prezintă semn Nikolski pozitiv, nu se însoțesc de alterarea stării geenrale.

- ***Leucozele acute*** cu manifestări gingivale se însoțesc de alterare a stării generale, febră, poliadenopatie, hepatosplenomegalie, tablou hematologic modificat.

4. TRATAMENT

Vizează igienizarea locală, tratament antimicrobian, amendarea simptomatologiei, eliminarea factorilor favorizanți generali și locali.

Igienizarea locală: urmărește eliminarea depozitelor moi prin mijloace specifice. Se recomandă pacienților clătiri cu antiseptice (permanganat de potasiu, apă oxigenată, ceai de mușețel bicarbonatat), care au în același timp și rol antiinflamator.

Tratamentul antimicrobian local se face prin aplicarea unor colutorii cu antibiotice capabile să acopere întreg spectrul de microorganisme cauzale. Se recomandă asocierea de Neomicină, Bacitracină cu Metronidazolul.

Tratamentul cu antiseptice, băi de gură cu Clorhexidină este de asemenea indicat ca o alternativă a antibioterapiei locale.

Antibioterapia generală se recomandă în cazuri grave, extinse cu alterarea stării generale. Se va folosi asocierea unui antibiotic cu spectru de tip penicilinic cu Metronidazolul, care constituie antibioticul de elecție al acestei afecțiuni (Loescheet 1982) sau asocierea de Amoxicilina cu Acid Clavlanic.

Se va face în asociere cu tratamentul antiinflamator și de igienizare locală.

Tratamentul antiinflamator și analgezic local se va face prin încorporarea în colutorii a unui anestezic și a substanțelor antiinflamtorii steroidice în concentrație redusă.

Corectarea factorilor favorizanți: fumatul, malnutriția, stress-ul, alcoolismul joacă un rol la fel de important ca și tratamentul specific al afecțiunii.

După amendarea fenomenelor acute se va institui pacientului pentru a efectua un periaj corect. Pentru început este de dorit să se folosească paste de dinți cu antiseptice și antiinfamatorii.

Dacă după vindecare ***persistă defecte și lipsa de substanță*** a gingiei marginale acestea vor fi corectate ulterior prin plastii chirurgicale specifice care să redea gingiei un contur cât mai apropiat de normal.

GINGIVO STOMATITA ODONTIAZICĂ

Este considerată ca o formă particulară, localizată a gingivitei ulcero necroti

Ea apare ca o complicație a pericoronaritelor supurate sau congestive molarilor de minte incluși sau semiincluși.

Etiologie

Etiologia afecțiunii este bine cunoscută: dintele pe cale de erupție s dintele inclus al cărui sac folicular comunică cu cavitatea bucală. Pericoronar apărută în aceste situații se complică datorită acelorași factori cauzali cu gingivo stomatită ulcero necrotică unilaterală localizată la hemiarcada pe care află dintele cauzal. Flora microbiană implicată în apariția afecțiunii este acei cu cea din gingivita ulcero necrotică.

Aspectul clinic

Aspectul clinic al leziunilor este asemănător, cu deosebire că ele au tendi rapidă de extindere și spre mucoasă și țesuturile moi ale zonelor vecine: obr spațiu retromolar, pilier amigdalian etc.

Starea generală poate fi alterată, febră, adinamic, adenopatie regiona

Complicațiile afecțiunii sunt mai grave. Atunci când este propusă de molarii minte, infecția se poate propaga rapid în lojile profunde maseterii submandibulară, spațiul pterigomaxilar etc., dând naștere unor proce supurative specifice.

Datorită acestui fapt ***tratamentul*** presupune urgență. El va fi același ca și gingivita ulcero necrotică cu deosebire că se va institui antibioterapia gener de îndată ce se observă semne de extindere a infecției spre zonele vecine.

INFECȚIILE BUCALE SPECIFICE: SIFILISUL ȘI TUBERCULOZA

Manifestările bucale în sifilis

Incidența sifilisului în lume a diminuat considerabil după anii 50, odată cu apariția penicilinei. După o perioadă de stagnare până în jurul anilor 70 a fost observată din nou tendința de creștere ușoară a bolii. Această tendință este mai crescută în special în țările slab dezvoltate, atât din cauza educației sanitare scăzute a poporului respectiv, cât și din cauza lipsurilor materiale necesare prevenirii ei.

Sifilisul poate da naștere atât unor manifestări cutanate cât și bucale extrem de variate, foarte asemănătoare cu cele ale multor alte boli dermatologice. De asemenea această boală poate „mima" o mare varietate de boli generale.

Din aceste motive subiectul nu poate fi considerat închis, iar medicul stomatolog trebuie să fie avertizat de posibilitatea întâlnirii leziunilor de sifilis în cavitatea bucală, mai ales la categoriile sociale cu educație și posibilități materiale reduse.

1. Etiologie

Afecțiunea este produsă de Treponema Pallidum, o spirochetă de cca. 7 μ lungime, prezentând 7-14 spire. Ea prezintă o motilitate caracteristică:

- translație în direcția axului lung
- rotație spirală în ax, asemănătoare cu mișcarea unui tirbușon
- mișcare de unduire într-o pare și alta a axului lung.

Microorganismul este anaerob, nu rezistă în mediul uscat și nu poate supraviețui în afara organismului. Din aceste motive răspândirea maladiei se face aproape exclusiv pe cale sexuală. Cursul clinic al bolii poate fi împărțit în trei stadii: primar, secundar și terțiar. leziunile apărute atât la nivelul cutanat, cât și bucal sunt caracteristice fiecărui stadiu al bolii.

În urma contactului cu agentul cauzal, afecțiunea debutează printr-o perioadă de incubație de cca 3 săptămâni, cu limite extreme 12-40 de zile, după care apar leziunile specifice perioadei primare

I. Sifilisul primar (șancrul)

Deși poate evolua și în faza leziunii primare, sifilisul debutează de cele mai multe ori printr-o leziune caracteristică: ***șancrul sifilitic***. El apare la locul pe unde agentul cauzal pătrunde în organism, de regulă la nivelul organelor genitale.

Cu toate acestea leziunea poate fi întâlnită și la nivelul cavității bucale (buze, limbă, regiunea tonsilară).

Prima leziune este o papulă care se mărește și se ulcerează rapid, cu o indurație periferică caracteristică. Ulcerația este proeminentă, cu margini reliefate. Fundul prezintă un aspect cutat de culoare roșie închis și nu este acoperit de depozite de fibrină (așa numitul aspect „lăcuit" descris clasic). Leziunea este nedureroasă, asemănătoare cu un carcinom. Se însoțește de *adenopatie* omolaterală importantă, cu ganglionii măriți de volum, de consistență crescută.

Deși de cele mai multe ori șancrul primar este o leziune proeminentă, caracteristică, uneori el poate apărea și ca una, două mici ulcerații nedureroase, cu aspect nespecific. Atât leziunea cât și ganglionii conțin o cantitate foarte mare de microorganisme, deci sunt contagioase. Ele pot fi puse în evidență prin examinarea directă a exudatului la microscop cu contrast de fază.

Serologia devine pozitivă odată cu apariția șancrului.

Netratată, leziunea dispare spontan, odată cu sfârșitul stadiului primar al bolii.

II. Sifilisul secundar

Este faza care continuă după trecerea fazei primare, marcată de vindecarea șancrului.

Ea se situează la 6-8 săptămâni de la primocontact. Numărul spirochetelor circulante crește considerabil, iar această fază prezintă o serie de simptome generale, leziuni cutanate și leziuni bucale.

Ea debutează prin simptome generale asemănătoare gripei, însoțite de erupții cutaneo-mucoase și adenopatie.

Erupțiile cutanate sunt de tip maculo-papular.

Erupțiile mucoase interesează atât faringele, laringele, fosele tonsilare și istmul faringian, cât și cavitatea bucală. Astfel poate apărea o inflamație difuză rino-faringo-laringiană, cu răgușeală, dureri de gât, de intensitate variabilă, de la foarte discretă, până la manifestări pseudodifteroide.

La nivelul cavității bucale leziunile caracteristice sunt ***erupțiile maculo papulare plane sau ușor reliefate***, de culoare roșie, discret inflamatorie. Centrul leziunilor se poate eroda și poate fi acoperit cu pseudo-membrane (depozite) fine, cenușii, cu aspect opalin. Când acestea sunt îndepărtate rămâne o eroziune centrală netedă, plană, cu aspect eritematos „curat". Aceste leziuni se mai [illegible] „sifilide secundare". Maculele eritematoase și leziunile maculo-

papulare pot fi și nculcerate și pot apărea în orice zonă a cavității bucale: istm faringian, palat, limbă, mucoasa jugală, vestibul, buze, comisura bucală, unde prezintă aspectul fisurat.

Uneori, în sifilisul secundar, pot apărea leziuni mai mari, *ulcerații sau pseudo-tumori*, asemănătoare granulomului piogen, rotunde sau fisurate. Toate leziunile secundare bucale sunt *foarte contagioase* datorită numărului mare de spirochete care le populează. Sunt însoțite de *poliadenopatie regională*. Ganglionii sunt mici, multipli, de consistență crescută, mobili, nedureroși.

Faza secundară durează de la câteva săptămâni la cea un an, timp în care serologia este intens pozitivă.

După trecerea perioadei secundare leziunile dispar treptat, iar bolnavul intră într-o lungă perioadă de liniște sau ***perioadă de latență***, care poate dura de la 2-4 ani până la 30-40 ani și care o separă de perioada terțiară.

În acest interval, pacientul nu prezintă alte simptome decât o ***serologie pozitivă***, ceea ce demonstrează că infecția persistă în organism.

La cca 50% din bolnavi netratați, boala își urmează însă cursul, iar leziunile terțiare pot apărea în orice moment.

III. Sifilisul terțiar

Dă naștere la nivelul cavității bucale la leziuni caracteristice:

a. Goma sifilitică este o leziune proliferativ-necrozată, ce interesează în special palatul. Se prezintă ca o leziune nodulară ovală sau rotundă, fermă, bine delimitată, care treptat se ramolește și se ulcerează. Ulcerația prezintă margini nete, fundul relativ cutat, de culoare roșie-arămie. Goma este o leziune distructivă, datorită tendinței ei de necrozare; ea poate duce astfel la perforări și defecte ale palatului dur și moale. Leziunea este nedureroasă, prezintă o cantitate redusă de microorganisme.

b. Glosita interstițială (glosita difuză sifilitică)

Este poate cea mai caracteristică leziune bucală a acestei boli.

Întrucât spirochetele prezintă o tendință marcată de localizare în țesuturile mobile, limba prezintă un sediu de predilecție pentru microorganism, încă din faza secundară a bolii.

Datorită marii concentrații sangvine, spirochetele se localizează ușor la nivelul limbii, unde produc endarterită obliterantă treptată; ca o consecință apare o ischemie cronică și o atrofie difuză a limbii. Atrofia interesează atât mucoasa, care capătă un ***aspect depapilat*** cât și masa musculară, care se micșorează. Datorită acestei modificări mucoasa capătă însn plus și un ***aspect plicaturat*** caracteristic. Datorită pierderii papilelor care protejează în mod natural limba de frecările mecanice în timpul actului masticator, mucoasa suferă treptat un proces de ***keratinizare difuză*** cu apariția unor placarde leucoplazice întinse.

Aceste leucoplazii luetice, terțiare sufereau deseori malignizări, fapt ce a făcut să fie considerate clasic ca leziuni premaligne.

2. Diagnosticul diferențial

Datorită marelui lor polimorfism, leziunile pot fi confundate cu multiple afecțiuni cutanate sau mucoase la nivelul cavității bucale, câteva din ele fiind mai importante:

a. Șancrul primar poate fi confundat cu carcinomul de buză, aftele majore sau leziunile traumatice netratate, suprainfectate. Aspectul său caracteristic, lipsa durerii și adenopatia sunt însă sugestive pentru un diagnostic pozitiv.

b. Sifilidele secundare (maculele sau leziunile maculo-papulare) trebuie diferențiate de erupțiile de lichen plan sau reacțiile alergice locale. Anamneza, prezentă și a altor leziuni în cazul lichenului plan și în final examenul serologic departajează diagnosticul.

Mononucleoza infecțioasă este poate afecțiunea cea mai asemănătoare cu erupțiile maculo-papulare ulcerate secundare. Ca și acestea, ea debutează cu subfebrilitate, stomatită, rino-faringită și adenopatie. Uneori se poate însoți și de teste serologice fals-pozitive. Teste serologice mai exacte FTA-ABS (Fluorescent Treponemal Antibody Absorbtion) precizează diagnosticul.

c. Leziunile terțiare

Gomele trebuie departajate de leziunile carcinomatoase sau infecțiile granulomatoase profunde. *Glosita luetică* terțiară trebuie diferențiată de glositele atrofice și keratozele nespecifice din lichenul plan, care pot prezenta un aspect foarte asemănător. Un bilanț complet, foarte atent al bolnavului, biopsia și examenul serologic departajează în final diagnosticul.

Examenul serologic este în cele din urmă analiza cea mai fidelă pentru leziunile luetice. El trebuie efectuat ori de câte ori există o minimă suspiciune a prezenței boli, sugerată de un bilanț atent prealabil al pacientului.

3. Sifilisul congenital

Infecția luetică prezentă în timpul sarcinii sau în perioada timpurie a vieții lasă amprente specifice în sfera buco-maxilo-facială, caracterizată prin așa-numita ***triadă a lui Hutchinson:***

- keratita interstițială
- afectarea perechii a VIII-a de nervi cranieni
- incisivii centrali permanenți deformați

Bacteriemia luetică prezentă în perioada dezvoltării germenilor acestor dinți determină modificări de formă caracteristice: dinți scurți, cu muchia incizală scobită și forma așa-zisă de „șurubelniță".

Primii molari apar deformați: fața ocluzală este îngustă, cu multipli cuspizi mici, neregulați.

Uneori nasul poate fi deformat în „şea", boselc frontale proeminente, iar palatul moale şi uvula prezintă malformaţii. Concomitent poate exista glosita atrofică.

4. Tratament

Este de competenţa serviciilor de dermato-venerologie şi se face conform schemelor actualizate. Local se urmăreşte o bună igienă pentru favorizarea vindecării leziunilor active.

În cazul glositelor terţiare leziunile cicatriceale existente (leucoplazii, atrofie) vor fi tratate şi supravegheate pentru prevenirea malignizărilor.

Manifestări bucale în tuberculoză

Cu toate progresele recente privind diagnosticul precoce, chimioterapia şi chirurgia toracică, tuberculoza continuă să rămână o afecţiune frecvent întâlnită în epoca noastră. Astfel în Statele Unite sunt înregistrate anual cca 100.000 de cazuri noi. Această incidenţă este şi mai mare în ţările Europene. Factori favorizanţi sunt: lipsa de igienă şi educaţie sanitară scăzută în rândul acestor categorii sociale.

Din aceste motive există posibilitatea ca uneori medicul stomatolog să poată fi pus în situaţia de a observa şi leziuni bucale ale acestei maladii grave.

Leziunile tuberculoase ale cavităţii bucale sunt în general rar întâlnite. Ele apar de regulă prin diseminarea din leziuni pulmonare active, prin intermediul sputei. Deşi mucoasa bucală prezintă o rezistenţă naturală la colonizarea microbiană datorită factorilor antimicrobieni din salivă, totuşi, grefarea microorganismelor poate avea loc în anumite circumstanţe (concentraţia mare în spută, secreţie salivară scăzută, rezistenţa diminuată a organismului etc.).

1. Etiologie

Agentul cauzal - Mycobacterium tuberculosis - se poate grefa în cavitatea bucală pe cale directă, pe cale hematogenă sau pe cale limfatică. În general tuberculoza primară a cavităţii bucale este rară; cel mai frecvent leziunile apar secundar, prin diseminare din alte regiuni active aflate în organism, cel mai des din plămâni. Rareori leziunile pot apărea prin contagiune directă din laptele animalelor suferinde de tuberculoză.

2. Diagnostic:

Se face:

a. prin identificarea microorganismului în frotiu direct (coloraţie Ziel - Nielsen) sau prin însămânţarea pe mediu selectiv (Lövenstein - Jensen) a produselor din leziune.

b. prin testul la Tuberculină

Tuberculina este o proteină specifică, izolată din mediile de cultură a microorganismului.

Testul este numit PPD (purified protein derivative) şi este simplu de executat. El constă in injectarea intradermică a 0,1 ml de substanţă. Reacţia obţinută este citită după 48-72 de ore. Un test se consideră pozitiv dacă reacţia eritematoasă apărută depăşeşte 10 mm în diametru, iar el se consideră negativ sub 5 mm diametru. Între 5-10 mm diametru testul se consideră echivoc.

Manifestări clinice

La nivelul cavităţii bucale se clasifică astfel:

Primare IDR la Tuberculină negativ

a. Complexul primar: şancrul tuberculos

b. Tuberculoza miliară: leziuni miliare bucale ca parte integrantă în cadrul difuziunii bacteriene hematogene generalizate.

Secundare - IDR la Tuberculină pozitiv

a. Ulceraţiile tuberculoase. fisuri sau granuloame

b. Tuberculoza cutanată periorală

Leziunile primare - IDR negativ

În foarte rare cazuri mucoasa bucală poate constitui poarta de intrare a microorganismului în corp. De regulă aceasta are loc la nivelul limbii. Se datorează contactului direct al mucoasei bucale cu bacilul Koch provenit dintr-o sursă externă (ex.: lapte contaminat, leziuni active la alte persoane etc.).

La sediul de inoculare apare după 2-3 săptămâni de incubaţie o leziune nodulară, nedureroasă, ce se ulcerează treptat. Marginile ei sunt indurate. Leziunea se numeşte ***şancrul tuberculos*** şi se însoţeşte de adenopatie regională. Reacţia la Tuberculină iniţial negativă se pozitivează.

Evoluţia leziunii

Dacă rezistenţa organismului este bună, leziunea se vindecă, iar adenopatia regresează, rămânând posibile reacţii de calcificare ganglionară. Dacă prezenţa pacientului este scăzută, infecţia diseminează pe cale hematogenă, spre o formă generalizată de tuberculoză (tuberculoza miliară) ce poate afecta diferitele organe (pulmon etc.). Leziunea primară se poate extinde local, iar limfonodulii regionali se pot ramoli şi fistuliza la piele (scrofulodermie).

Tuberculoza miliară este o complicaţie rară a primo infecţiei tuberculoase apărute atunci când rezistenţa organismului este scăzută. Ea se caracterizează prin diseminare hematogenă masivă, rapidă, a bacilului tuberculos, cu formarea unor abcese miliare, multiple, în organism.

Reacția negativă la tuberculină trădează o rezistență scăzută, iar pacientul poate sucomba rapid în absența unei terapii specifice urgente.

Leziunile secundare - IDR pozitiv

*a. **Ulcerația tuberculoasă*** este leziunea bucală caracteristică. Apare mai frecvent pe limbă deși orice regiune a cavității bucale poate fi interesată. Ulcerația este puțin reliefată, superficială, prezintă un contur neregulat, zdrențuit, fundul cu aspect granular este acoperit de depozite subțiri, purulente. Este o leziune cronică, fără tendință de vindecare, puțin dureroasă, discret indurată; uneori pot fi observate și ulcerații lineare sau în formă de fisură. Apar de cele mai multe ori prin diseminarea prin spută, din leziuni pulmonare active a bacilului Koch.

Uneori, leziunile granulare proliferative, friabile pot fi observate la nivelul mucoasei bucale în tuberculoza secundară.

b. Leziuni cutaneo-mucoase (tuberculosis cutis orificialis) sunt leziuni secundare situate la joncțiunea cutaneo-mucoasă a gurii (buze, comisură). Apar de obicei la pacienții cu leziuni pulmonare active. Se prezintă ca ulcerații superficiale, ca suprafața granulară sau verucoasă, cu aspect aton, culoare roz cenușie, cu evoluție cronică, ce duce la pierderi de substanță. Se poate extinde treptat la tegumente vecine.

c. Osteomielita tuberculoasă a maxilarelor este o complicație a unor leziuni tuberculoase active interne. Microorganismul diseminează pe cale hematogenă și se poate localiza la nivelul maxilarului sau a mandibulei. Leziunile osoase sunt tipice osteomielitei invadând secundar mucoasa acoperitoare sau tegumentul unde dă naștere la fistule.

În foarte rare cazuri leziunile tuberculoase pot interesa tegumentele feței, unde dau naștere unor leziuni caracteristice (placard granular sau nodular extins, ulcerat sau nu) denumite „Lupus vulgaris".

Aspect histologic

Ulcerația tuberculoasă prezintă un aspect caracteristic de tuberculi ce necrozează epiteliul. Planșeul ulcerației, ca și pereții prezintă o imagine caracteristică de tuberculi de necroză, reacție giganto-celulară (celule Langhans multinucleate) macrofage cu aspect modificat, mărite de volum, rotunjite (aspect „epitelioid") datorită microorganismelor fagocitate, precum și un abundent infiltrat limfocitar. Deseori, din cauza suprainfectării, polimorfonucleare pot fi observate în infiltratul din jurul leziunii.

Diagnosticul pozitiv

Orice ulcerație atonă, fără tendință de vindecare cu aspect „murdar", granular, trebuie să ne sugereze posibilitatea unei leziuni tuberculoase. Deseori, acestc ulcerații prezintă un aspect linear, de fisură, chiar dacă apar în pline zo[...] de părți moi (obraz, limbă). Anamneza ne poate sugera uneori originea leziun[...]

În cazul leziunilor periosoase, se impune un examen radiografic al osului vec[...]

Diagnosticul diferențial

Cu carcinomul de mucoasă deseori ulcerațiile granulare proliferativ[...] indurate sunt foarte asemănătoare cu leziunile maligne. Totuși acestea din ur[...] au o indurare mai accentuată și o delimitare mai imprecisă, spre profunzim[...] Diagnosticul de certitudine se face prin examen histo-patologic, în urma biopsi[...]

Cu leziunile sifilitice - acestea prin polimorfismul lor pot simula deseo[...] atât carcinomul, cât și o leziune tuberculoasă. Șancrul primar sifilitic este unc[...] asemănător cu un șancru tuberculos, iar infiltrațiile și gomele din faza terția[...] pot simula leziunile tuberculoase. În aceste cazuri examenul histologic es[...] deseori neconcludent, întrucât leziunile de sifilis terțiar pot îmbrăca uneori [...] aspect tuberculoid. Serologia și IDR la tuberculina pot departaja de cele m[...] multe ori diagnosticul.

Cu micozele profunde (Sporotrichoza, Blastomicoza, Coccidiomicoza). P[...] prezenta leziuni ulcerative și manifestări granulomatoase foarte asemănătoa[...] cu leziunile tuberculoase.

Cultura din leziune, biopsia, testele cutanate și inocularea pe anima[...] clarifică în final diagnosticul.

Tratamentul

Se face pe cale generală cu antibiotice și chimioterapice specifice [...] serviciile de specialitate. Tratamentul local vizează o bună igienă, asanar[...] focarelor dentare, uneori prezentând ele însele reacții tuberculoa[...] periradiculare și prevenirea suprainfectării leziunilor prin ape de gură [...] antiseptice.

CANDIDOZA BUCALĂ

Este o infecție produsă de fungi din genul Candida, fiind cea mai frecventă micoză a cavității bucale.

Etiologie și patogenie

Cel mai des micoza este produsă de Candida Albicans dar ea poate fi cauzată și de alte specii ale acestui gen: Candida parapsilosis, Candida tropicalis, Candida glabrata, Candida kruisei, etc. Candida Albicans este un saprofit obișnuit al cavității bucale fiind întâlnit la 10-60% din populație. Ea este un organism unicelular care poate exista în trei forme morfologic și biologic distincte:

- forma vegetativă: celule ovale (blastospori) măsurând 1,5-5 microni diametru
- forma celulară alungită (pseudohife) - forma de chlamidospori (hife) care sunt corpi celulari înmuguriți de 7-17 μ lungime, cu un perete celular gros, retractil.

Deși are o virulență redusă, Candida poate deveni uneori patogenă producând infecții acute sau cronice numite candidoze. Este important de reținut că totuși candidoza bucală este **o afecțiune relativ rară**, apariția ei fiind totdeauna legată de prezența unor factori generali sau locali favorizanți care transformă microorganismul din comensual în patogen.

Factori locali:

- xerostomie
- corticoterapie topică
- igienă bucală proastă
- fumatul
- proteze dentare acrilice vechi, prost adaptate
- leziuni cronice de mucoasă
- scăderea ph-ului local

Factori generali:

- imaturitatea imunitară a noului născut/deshidratare
- afecțiuni endocrine (diabet, hipoparatiroidism boala Addison)
- sarcina, contraceptive orale
- corticoterapie generală

- cașexie/malnutriție
- imunosupresie (medicamentoasă, HIV)
- chemoterapie, radioterapie
- antibioterapie cu spectru larg.

Forme clinice

• **Formele localizate de candidoză**

Candidoza bucală poate prezenta forme acute și forme cronice.

1. Candidoza acută

Prezintă o formă pseudomembranoasă și o formă atrofica.

a) În forma pseudomembranoasă mucoasa apare roșie-congestionată prezentând pe suprafața sa depozite alb-gălbui de întindere asemănătoare cu „laptele prins" (pseudomembrane). **Depozitele pot fi înlăturate** lăsând o suprafață intens congestivă sau eroziuni. Depozitele sunt formate din colonii de Candida, resturi de keratină, celule descuamate, bacterii și fibrină. Sediile de protecție ale acestor depozite sunt: mucoasa jugală și fundurile de sac vecine, fața dorsală a limbii și vălul palatin. Uneori leziunile se pot întinde spre faringe.

Pacienții se plâng de usturime, senzație de uscăciune a gurii, odinofagie, gust alterat.

b) În forma atrofică predomină leziunile eritematoase. Mucoasa apare congestionată, de culoare roșie-vie putând prezenta ici-colo depozite mici (pseudomembrane) decelabile la un examen atent.

Simptomatologia este mai gravă decât în forma precedentă datorită inflamației și eroziunilor asociate.

c) Formele limitate parțiale

- ***glosita după antibiotice:*** limba apare congestionată, depapilată pe zone întinse, uneori pe fața dorsală. Aspectul este foarte asemănător cu „limba lăcuită" din anemia pernicioasă sau feriprivă.
- ***cheilita angulară (perleche)*** micoza interesează comisurile bucale care prezinta eroziuni, fisuri și cruste pe un fond congestiv.
- ***candidoza palatului*** însoțește uneori candidoza limbii ca o leziune „în oglindă". Se situează de obicei în 2/3 posterioară a palatului dur și 1/3 anterioară a vălului palatin. Prezintă aceleași leziuni ca cele din candidoza acută.

De subliniat - candidoza acută poate prezenta ambele tipuri de leziuni atât eritematoase cât și false membrane intricate în proporții variabile și cu grade diferite de intensitate.

2. Candidoza cronică

Poate prezenta la rândul ei leziuni atrofice și leziuni hiperplazice în general cu dispoziție multifocală.

a) Forma atrofică se întâlneşte în special la persoanele în vârstă purtătoare de proteze, fiind cunoscută şi sub denumirea de **„stomatită de proteză"**. Mucoasa de sub proteză apare subţiată, atrofică, congestionată, de culoare roşie catifelată, uneori prezentând zone de eroziune sau zone hiperplazice, granulare. Leziunea este cantonată strict sub proteză, mucoasa vecină fiind de aspect normal.

Pacienţii se plâng de usturime, arsură, uscăciune a gurii. Cauza cea mai obişnuită este lipsa de igienă şi proasta adaptare a protezelor la pacienţi de obicei în vârstă, cu o stare generală deficitară.

Cheilita angulară descrisă la formele acute se întâlneşte foarte frecvent în candidoza cronică, însoţind şi alte leziuni endobucale. Apare în special la persoanele edentate sau cu proteze incorecte, la care dimensiunea etajului inferior al feţei este coborâtă şi face ca saliva să stagneze la comisurile bucale. Cel mai frecvent este bilaterală iar uneori se poate extinde pe tot roşul de buze şi tegumentul vecin (cheilită candidozică).

b) Forma hiperplazică se caracterizează leziuni leucoplazice (keratozice) de culoare albă-sidefie care *nu pot fi înlăturate prin ştergere*. Dispuse sub formă de noduli sau placarde, leziunile pot fi mai mult sau mai puţin reliefate. Localizarea şi întinderea sunt variabile. Există câteva zone sugestive pentru astfel de leziuni:

- ***zona retrocomisurală*** - prezintă placarde keratozice omogene sau pătate ce par o continuare pe mucoasă a unei cheilite angulare coexistente. Suprafaţa leziunii este albă-gris, plană sau reliefată, uneori putând avea un aspect granular sau chiar papilomatos.

- ***palatul dur*** - leziunea cronică apare sub forma unei zone de hiperplazie papilară, formată din mici noduli reliefaţi de 2-3 mm diametru, grupaţi cel mai frecvent în cele 2/3 anterioare ale regiunii.

Culoarea este roşie congestivă; uneori pot fi prezente zone keratinizate.

- ***faţa dorsală a limbii*** în 1/3 posterioară poate fi sediul unei leziuni cunoscute sub numele de „glosita mediană romboidală". Leziunea are o formă ovalară, reliefată cu suprafaţa netedă sau nodulară. Are o coloraţie ce variază de la roşu la alb-rozat, în funcţie de gradul de keratinizare. Este asimptomatică, uşor indurată la palpare, se situează pe linia mediană, anterior de V-ul lingual. Unii specialişti o consideră o anomalie de dezvoltare (persistenţa tuberculului impar).

- ***glosita leucoplazică*** - este o formă cronică de candidoză linguală ce interesează faţa dorsală a limbii. Pe arii de întindere variabilă mucoasa capătă un aspect alb-sidefiu, keratinizat. Papilele filiforme pot fi alungite dând naştere formei clinice de „limbă albă piloasă". Apare mai frecvent la pacienţii cu imunodepresii importante (terapeutice, H.I.V., etc.).

Suprainfectarea cu Candida a leziunilor displazice de mucoasă

Fără a fi neapărat legate etiologic de Candida, leziunile displazice bucal (leucoplazie, eritroplazie) sunt foarte deseori suprainfectate cu ace microorganism. Nu este pe deplin lămurit rolul Candidei în tendinţa lor căt malignizare. La fel de bine Candida se poate grefa pe leziuni keratozice cu u metabolism epiteliat perturbat. Apariţia Candidei pe suprafaţa unor leziuni pân atunci neinfestate, poate fi sugestivă pentru tendinţa lor către malignizare.

- **Forma generalizată de candidoză**

Candidoza cutaneo-mucoasă (Lehner 1966, Walker 1975) este o formă ra care interesează atât pielea cât şi fanerele cât şi mucoasa bucală. Ea es consecinţa unor disfuncţii grave ale sistemului imun mediat celular (defec congenitale ale funcţiilor limfocitelor T sau tymom apărut la viaţa adulă) sau a unor glande endocrine: hipotiroidism, hipoparatiroidism, boala Addison, diabe Deseori afecţiunea se însoţeşte de anemie sideropenică sau de deficit de ac folic. Poate avea o componentă congenitală transmisă recesiv. La nivel cavităţii bucale leziunile sunt cronice, de tip leucoplazic, de întindere opacitate variabilă. Aspectul lor poate fi omogen sau conturul este neregulat, i mucoasa vecină inflamată. Nu pot fi înlăturate prin ştergere.

Sediul de predilecţie este mucoasa jugală în 1/2 anterioară, limba ocazional palatul dur. Deseori se asociază cu cheilita angulară.

Afecţiunea este rebelă la tratament, iar vindecările sunt instabile.

Aspect histologic

Cele mai importante trăsături histologice ale candidozei sunt: parakeratoz laxă, edem intercelular (spongioză) şi infiltrarea epiteliului cu polimorfonuclea neutrofile, care pot conflua uneori, generând microabcese intraepiteliale.

Microorganismul este prezent sub formă de pseudohife sau hife sla bazofile, pseudopediculate pe suprafaţa epiteliului, pe care însă nu îl străbat niciodată complet. Pot fi bine puse în evidenţă prin coloraţia P.A.S.

În cazul leziunilor cronice epiteliul apare mult hiperplaziat, prezentân uneori grave uşoare de displazie.

Diagnostic pozitiv

Se face obligatoriu prin coroborarea semnelor clinice cu datele de laborato De reţinut că prezenţa Candidei în culturi nu este semnificativă dacă nu est însoţită de semne clinice. După Mc. Carthy şi Shklar 1980, sunt necesar următoarele criterii pentru un diagnostic pozitiv de candidoză:

1) Prezenţa a numeroase celule înmugurite şi a filamentelor pe frotiu prelevat direct din leziune.

2) Cultura pozitivă din materialul prelevat.

3) Un număr semnificativ de colonii pe suprafața mediului de cultură (peste 30 de colonii / 1 tub).

4) Pseudomembrane albicioase tipice pe suprafața afectată.

5) Eliminarea tuturor celorlalte afecțiuni cu un tablou clinic asemănător.

Diagnosticul diferențial

În formele acute diagnosticul diferențial se face cu toate afecțiunile care produc false membrane asemănătoare: infecții cu germeni banali, stomatita ulcero-necrotică, arsuri chimice, ulcerații traumatice, leziuni sifilitice secundare.

Formele eritematoase trebuie diferențiate de stomatitele virale sau bacteriene, reacții adverse la medicamente sau materiale, febrele eruptive ale copilăriei, lichen plan formă atrofică, lupus eritematos discoid, eritroplazie, glosita exfoliativă (limbă geografică).

Formele leucoplazice cronice - diagnosticul diferențial se face cu keratozele de alte naturi: leucoplazia, lichenul plan, keratozele tabacice, displaziile de mucoasă, carcinoame cu debut atipic.

Glosodiniile - algii nespecifice cu substrat psiho-somatic, tulburări legate de menopauză sau deficit de fier și/sau acid folic, sunt confundate deseori cu candidozele cronice, datorită simptomatologiei asemănătoare: usturimi, arsuri, senzație de uscăciune a gurii, tulburări de gust. Spre deosebire însă de candidoză, stomatodinia **nu prezintă niciodată semne clinice obiective**, simptomatologia fiind exclusiv subiectiva. În aceste ramuri un examen micologic pozitiv, trebuie evaluat atent în cadrul bilanțului general al bolnavului dat fiind absența leziunilor clinice specifice.

Tratament

Mai multe obiective trebuie atinse:

1. Tratamentul factorilor favorizanți

- generali - urmărește controlul bolilor generale (diabet, cașexie) și conducerea corectă a tratamentelor generatoare de candidoză.

Din păcate nu totdeauna acești factori pot fi înlăturați (chimioterapia, radioterapia, etc.). În aceste cazuri există permanent pericolul recăderilor chiar după suprimarea infecțiilor locale, iar prevenirea acestor recăderi este un obiectiv tot atât de important ca și tratamentul antifungic propriu-zis.

- locali - urmărește igienizarea cavității bucale, eliminarea tratamentelor locale favorizante, tratamentul xerostomiei, precum și a protezelor. Aceasta se poate realiza prin menținerea lor peste noapte în soluții antiseptice (cloramină, hipoclorit, clorhexidină etc.) pe tot timpul tratamentului propriu-zis și chiar după aceea.

De reținut că protezele nedezinfectate constituie o permanentă sursă de

autoreinfestare, prin microorganismele cantonate în porii din structura lor.

2. Tratamentul antifungic

- Tratamentul local este cel mai des folosit. Antifungicele de elecție sunt:

- Micostatin (Nistatin, Stamicin) medicamentul rămâne eficient asupra majorității tulpinilor de Candida. Nu este toxic putând fi administrat în doze mari. Se administrează fie în suspensii pentru clătit, fie în tablete pentru supt, fie în pomada pentru leziuni cutanate.

- Se mai folosesc: Amfotericin B (Fungisone, Fungilin), Clotrimazol, Miconazol (Daktarin), violetul de gențiană.

- În paralel se pot folosi ca adjuvant al tratamentului clătiri cu apă sau ceai de mușețel bicarbonatat, pentru alcalinizarea mediului bucal.

- Tratamentul general este rezervat candidozei cutaneo-mucoase sau formelor grave de candidoză bucală sau la pacienții imunodeficienți, la care tratamentul local nu este suficient. Se administrează: Ketoconazol (Nizoral), Fluoconazol (Triflucan). Tratamentul trebuie efectuat cu prudență dat fiind efectele toxice și medulare ale acestor medicamente.

Tratamentul general trebuie făcut paralel cu cel local pentru a suprima eventualele surse de reinfectare de la nivelul cavității bucale. O colaborare între medicul generalist și stomatolog este de dorit în toate aceste situații.

INFECȚII VIRALE ALE MUCOASEI BUCALE

Mucoasa bucală poate fi interesata de anumite infecții virale, fiecare dând naștere unui tablou clinic specific, care prezintă însă elemente comune. Recunoașterea și diagnosticul lor sunt importante atât pentru un tratament specific cât și pentru departajarea lor de alte manifestări similare de etiologii diferite.

Date generale

Virusurile sunt compuse dintr-un nucleu central (genomul viral) compus din ADN sau ARN reprezintă codul său genetic. Acesta este înconjurat de un înveliș proteic numit capsidă. La unele tipuri de virusuri particulele mai posedă încă un înveliș exterior de natură lipidică. Particulele poartă numele de virioni.

Virusurile sunt agenți infecțioși care nu au capacitatea de autoreplicare. Aceasta se face numai pe seama celulelor vii pe care virusurile le invadează. De aceea virusurile sunt considerați paraziți intracelulari depinzând deci de anumite celule și de anumite țesuturi gazdă. Pentru a se reproduce este necesar ca virusurile să pătrundă în celulele pentru care au tropism, trecând prin membrana celulară.

Odată pătrunse în celulă, ele își pierd învelișurile externe, lăsând liber numai acidul nucleic viral. Acesta se încorporează în genomul celulei respective, cărcia îi modifică profund metabolismul. Folosindu-se de aparatele genetice de replicare a acizilor nucleici și de sinteza proteică celulară, virusurile își sintetizează acizii nucleici proprii, proteinele capsidei și enzimele necesare asamblării acestora. Asamblarea intracelulară a particulelor virale nou create este dirijată tot de genomul viral inițial. Celula gazda este distrusă (**efect citopatic**), iar particulele virale sunt eliminate în mediul extracelular putând infecta alte celule. Acesta este un prim tip de acțiune virală.

Anumite tipuri de virusuri nu produc însă moartea celulelor infectate, ci se cantonează la nivelul acestora rămânând în stare latentă (**infecție virală latentă**). Acesta este un al doilea tip de comportament viral care nu duce deci la distrugerea celulelor afectate. Este cazul virusului herpetic, al papiloma virusurilor și al retrovirusurilor. Atunci când acest echilibru este tulburat de o scădere imunitară, stress sau alții factori declanșatori, infecția virală devine manifestă (ex. erupții herpetice catameniale, după expunere la radiații u.v. etc.).

Un al treilea tip de acțiune virală este **efectul oncogen**. Virusul incorporat în genomul celular alterează creșterea celulară normală prin modificarea anumitor gene dând naștere unor celule neoplazice (vezi capitolul malignitatea incipie

Datorita faptului că virusurile sunt biologic integrate în celulele gazd căile lor metabolice și folosesc același bagaj enzimatic, un tratament spe antiviral care să cruțe celula gazdă este deosebit de dificil. De a chimioterapia antivirală a avut în vedere blocarea unor enzime specifice sin virionilor care să nu afecteze astfel enzimele celulare în general.

Există câteva grupe de virusuri care pot produce asemenea infecții la niv cavității bucale:

- **Virusul herpetic tip I și II**: produce primoinfecția herpetică și infec recidivante (secundare).
- **Virusul Varicela - Zoster** - produce varicela ca boala a copilări leziunile cutaneo-mucoase de Zona Zoster.
- **Citomegalovirusul** - asociat cu afecțiuni ale glandelor salivare p produce și afecțiuni generale la pacienții imunodeficienții.
- **Virusul Coxackie** - produce herpangina și afecțiunea „Hand, foot, mo (mână, picior, gură).
- **Paramixovirusurile** - produce rubeola și parotidita urliană (oreionul)
- **Papilomavirusurile** - Produc o serie de tumori benigne ale muco (veruci, papiloame etc.) și sunt implicate în oncogeneza carcinomului de muco
- **Retrovirusurile** - infecția H.I.V.
- **Virusul Epstein-Barr** - leucoplazia „păroasă" și mononucleoza infecțio

INFECȚIA HERPETICĂ

Este produsă de Herpes simplex virus tip I și II (HSV I - II).

Patogenie

De cele mai multe ori leziunile bucale sunt produse de HSV Contaminarea cu virusul herpetic se face de regulă în copilărie sau adolesce prin contact cu persoanele infectate. În urma contactului are loc așa num *infecție primară herpetică*. După o perioadă de incubare de câteva zile - d săptămâni, apare așa numita *gingivo-stomatită herpetică primară* caracteriz printr-o erupție veziculară ulcerativă relativ tipică localizată la nivelul mucoa bucale, precum și la joncțiunea cutaneo-mucoasă (roșu de buză, piele) înso de o alterare moderată a stării generale.

Alteori primoinfecția poate prezenta o simptomatologie generala atenua subclinică, astfel încât ea poate scăpa neobservată. Vindecarea se prod spontan, iar virusul rămâne cantonat în organism în stare latentă. În ur vindecării el se propagă de-a lungul filetelor nervoase trigeminale până nivelul ganglionului Gasser unde staționează un timp nelimitat.

Reactivarea sa se produce în urma acțiunii unor factori declanșatori ca: expunerea la radiații u.v., frig, ingestia anumitor alimente, traume locale, ciclul menstrual, stress-ul sau imunodepresia (terapeutică, H.I.V., limfoame etc.).

Particulele virale parcurg traiectul în sens invers declanșând o erupție cutaneo-mucoasă localizată, numită ***infecție herpetică secundară***. Această erupție are un caracter localizat, mai restrâns decât erupția primară, datorită probabil unei reacții imune mediată atât celular cât și umoral care limitează extinderea sa. Starea generală de cele mai multe ori nu este afectată, iar leziunile dispar spontan. Particulele virale se „retrag" pe aceeași cale în ganglionul Gasser unde rămân staționate până la o nouă infecție.

Se consideri că aproape toate infecțiile herpetice secundare sunt produse prin reactivări virale proprii și nu prin contacte cu virusuri străine.

H.S.V. II produce doar rareori infecții bucale. El produce cele mai multe infecții herpetice genitale, unde prezintă aceeași patogenie, rămânând însă în stare latentă în ganglionii spinali. Se pare ca infecțiile prealabile cu HSV I pot produce imunizări față de HSV II prin reacții încrucișate.

Numeroase cercetări și observații atribuie un rol oncogen tulpinilor de HSV II el fiind implicat în apariția carcinoamelor de col uterin. Nu același lucru se poate afirma despre HVS tip I. Până în prezent nu există dovezi concludente că virusul herpetic ar fi implicat în geneza carcinoamelor bucale.

Aspect clinic

a) Infecția herpetică primară

Apare de cele mai multe ori la copii și la adolescență doar ocazional la persoane adulte. Se caracterizează printr-o erupție veziculară ce poate interesa orice zonă a cavității bucale, gingiile, palatul dur, roșul de buză și tegumentele vecine. Veziculele se sparg curând dând naștere la ulcerații superficiale multiple, cu contur policiclic asemănătoare aftelor.

Erupția este însoțită de alterarea moderată a stării generale, febră, cefalee, adenopatie satelită Aceste fenomene generale nu apar în aftoza acută, fapt ce constituie un element de departajare clinic între cele două tipuri de erupții, în rest foarte asemănătoare.

Erupția dispare treptat fără a lăsa cicatrici în 7 - 12 zile.

Pacienții rămân purtători de virus, care rămâne cantonat la nivelul ganglionilor trigeminali.

b) Infecția herpetică secundară

Reprezintă reactivări ale virusului aflat în stare latentă în organism, precipitate de o serie de factori: scăderi imunitare, radiații u.v., stress, ciclul menstrual etc. Peste 90% din populație poartă anticorpi anti HSV, iar 40% din aceștia dezvoltă infecții secundare.

Leziunile sunt precedate de semne prodromale: prurit, usturime, durere la locul apariției care este cel mai frecvent joncțiunea cutaneo-mucoasă și mucoasa bucală ce acoperă osul: gingii, palat dur (spre deosebire de infecția primară care poate interesa orice zonă a cavității bucale). Erupțiile secundare sunt mult mai localizate și pot apărea deseori în același loc. Leziunile sunt aceleași: vezicule de 2-3 mm diametru dispuse grupat care se sparg rapid dând naștere la mici ulcerații cu tendință de confluare în leziuni policiclice, cu contur neregulat în forma de „hartă". La nivelul tegumentului sunt acoperite cu cruste seroase, caracteristice. Leziunile se suprainfectează rareori și se vindecă fără cicatrici în 7-12 zile.

Numărul recidivelor este variabil de la câteva pe an până la una pe lună și au tendința de a se rări cu vârsta.

La pacienții imunodeprimați (terapeutic, H.I.V.) erupțiile herpetice secundare pot căpăta un aspect acut, atipic, ne mai respectând sediul obișnuit al acestora gingii, palat, buze. Se pot suprainfecta, nu au tendință de vindecare, au un caracter distructiv datorită incapacității imunitare de a limita infecția.

Interesarea cutanată extraorală a infecției herpetice poate îmbrăca un caracter tipic. Ea poate apărea la nivelul degetelor persoanelor ce examinează bolnavi de herpes, fără mănuși, având uneori un caracter recidivant.

Aspect histologic

Este identic cu cel din infecțiile cu virus Varicela-Zoster. Celulele epiteliale apar modificate prin efectul citopatic viral.

Pot fi observate: modificări de aspect și formă ale nucleilor, care capătă un aspect omogen, hipercromatic cu condensări de cromatină care îi dau un contur polilobat. Pot apărea celule gigante care conțin mai mulți nuclei, ca rezultat al faptului că celula infestată continuă să se dividă. Aceste celule caracteristice pot constitui un element de diagnostic al infecției prin examen citologic. În afara acestor celule tipice mai pot fi observate numeroase celule epiteliale balonizate, edemațiate cu nucleul împins spre periferie. Edemul intercelular important dă naștere la vezicule intraepiteliale suprabazale ce conțin celule epiteliale alterate, celule inflamatorii și exudat seros. Corionul prezintă un infiltrat dens cu polimorfonucleare.

După spargerea veziculelor iau naștere ulcerați cu infiltrat cu polimorfonucleare în suprafață, limfocite și histiocite în profunzime. Pe marginile ulcerației pot fi observate celule gigantice multinucleate.

Diagnostic diferențial

• ***Primoinfecția herpetică*** (gingivo - stomatita herpetică) este în general ușor de recunoscut la copii și la adolescenți. Semnele generale asociate și cultura virală departajează diagnosticul. Teste imunologice (anticorpi monoclonali sau tehnicile de hibridizare a AND viral) duc și ele la identificarea virusului. Când primoinfecția are

loc la vârsta adultă, pune câteva probleme de diagnostic diferențial cu:

- *Eritemul polimorf* - ulcerațiile sunt mai mari, nu sunt precedate de vezicule, nu apar la nivelul mucoasei susținute de os, deși mai redusă afectarea stării generale poate fi prezentă. Leziunile cutanate concomitente (dacă există) departajează de la început diagnosticul.

- *Aftoza acută* (stomatita aftoasă) - nu este precedată de vezicule, afectează toate zonele mucoasei bucale cu excepția mucoasei fixe (palat, gingii), nu prezintă semne prodromale și nici alterarea stării generale (febră, curbatură), pacienții relatează prezența de afte în trecut, culturile virale sunt negative.

- *Gingivita ulcero-necrotică* - nu este precedată de vezicule, prezintă tipic necroza papilelor interdentare (amputarea papilelor) nu afectează roșul de buză, și nici mucoasa labială.

- *Angina streptococică* - interesează istmul faringian și partea posterioară a mucoasei bucale, nu este precedată de vezicule, nu afectează buzele sau tegumentul vecin.

• Herpesul recidivant - prin leziunile sale tipice, ciclicitatea evoluției, semnele prodromale, întinderea limitată, este în general ușor de recunoscut.

Tratament

Tratamentul trebuie instituit urgent în cazul erupțiilor acute pentru a preveni extinderea lor în special la conjunctiva oculară. Substanțele cu efect antiviral țintit, care să cruțe celulele gazdă sunt în număr limitat.

Se folosește acyclovir-ul (Zovirax, Virustat) unguent 5% în aplicații locale de 4-5 ori pe zi sau pe cale generală în infecții grave, în doze de 400g de 4 ori pe zi. Tratamentul este același pentru herpesul genital și în general nu previne recidivele. Acyclovir-ul are capacitatea de a împiedica multiplicarea virală prin blocarea polimerizării ADN-ului.

Alte medicament cu acțiune antivirală sunt:

- ***Idoxuridina pomadă 15% și Vidarabina unguent 3%*** scurtează evoluția leziunilor fără a preveni însă recidivele.

În paralel este recomandat tratamentul leziunilor simptomatic clasic cu ape de gură sau colutorii cu analgezice, antiseptice sau antibiotice sunt recomandate pentru ameliorarea simptomatologiei.

INFECȚIILE CU VIRUS VARICELA - ZOSTER

Etiologie

Aceste infecții sunt produse de un virus din grupa herpes-virusurilor, foarte asemănător cu HSV I și II, atât ca structuri (genom ADN, capsidă și înveliș lipidic) cât și ca aspect electronomicroscopic. De asemenea cele două tip[i] virusuri prezintă o serie de grupări antigenice comune.

Patogenie

Este similară. Ambele tipuri de virusuri produc o primoinfecție epite[...] epidermotropă, în urma căreia se propagă pe cale nervoasă și rămân canton[...] nivelul ganglionilor senzitivi. Periodic sau ocazional produc infecții secu[...] veziculo-ulcerative la nivelul pielii sau mucoaselor.

Totuși există o serie de diferențe importante în aspectul clinic și ev[...] infecțiilor cu cele două tipuri de virusuri.

Astfel *primoinfecția* cu virus varicela - Zoster se manifestă ca o er[...] predominant cutanată cunoscută sub numele de varicelă, în timp ce *reacti[...] virale* sunt cunoscute sub numele de Zona Zoster.

A. VARICELA (primoinfecția cu VZV)

Este o boală predominant a copilăriei, putând apărea însă și la vârsta ad[...] Se consideră totuși că aproape toată populația adultă a dezvoltat câ[...] primoinfecția. Contaminarea se face prin aerosoli ce conțin particule viral[...] prin contact direct. Perioada de incubație este de circa două săptămâni tim[...] care virusul proliferează producând apoi viremie și diseminarea cutanată ti[...] Mai rar pot surveni complicații prin afectarea sistemului nervos (encefal[...] pneumonii sau inflamații ale altar organe.

Infecția virală declanșează mecanismele imunitare de apărare specifice umorale (producție de anticorpi) cât și celulare (producție de interferon).

Aspect clinic

Afecțiunea debutează cu stare febrilă, curbatură, astenie, cefalee.

- La nivelul tegumentelor capului și trunchiului apare inițial un raș car[...] transformă apoi într-o erupție de tip veziculo-pustulos. Treptat o parte [...] leziuni se pot ulcera. Erupția este pruriginoasă, fapt ce favorize[...] suprainfectarea și uneori vindecarea cu cicatrici a leziunilor.

- La nivel bucal apar mici ulcerații superficiale, multiple, precedate de vezicu[...]

În evoluția bolii pot apărea uneori valuri succesive de leziuni ce puncte[...] pusee de viremie. Din acest motiv se pot observa concomitent leziuni diferite faze de evoluție.

Infecția evoluează treptat spre autolimitare și durează 2-3 săptămâ[...] Rarcori apar complicații generale.

Paralel cu restrângerea infecției datorită răspunsului imun, virusul propagă de-a lungul traiectelor nervoase rămânând cantonat la nive[l] ganglionilor spinali sau ganglionilor senzitivi ai nervilor cranieni.

B. ZONA ZOSTER (sau herpesul Zoster)

Este practic materializarea clinică a infecției secundare cu VZV, datorită unor reactivări asemănătoare cu cele din herpesul recidivant.

Factori favorizanți

Scăderea aplicăriі imunitare datorată unor malignități (limfoide, hematopoietice), imunosupresie terapeutică, iradieri, infecție cu HIV, corticoterapie etc.

Manifestări clinice

La nivelul pielii

Erupția este precedată ca și în cazul herpesului recidivant de o serie de dureri, usturime, parestezii resimțite de-e lungul unor traiecte nervoase senzitive în special de la nivelul capului, gâtului și trunchiului. După câteva zile de-a lungul acelorași traiecte apar erupții veziculare localizate, uneori pustuloase, care în final se sparg dând naștere la ulcerații.

Afecțiunea durează 2-3 săptămâni și se vindeci în general fără cicatrici, rareori lăsând zone hiperpigmentate. În circa 10% din cazuri, de-a lungul traiectului lezional pot persista dureri „reziduale".

În teritoriul trigeminal

Erupția secundară poate apărea de-a lungul oricăror ramuri senzitive ale acestui nerv, atât cutanate cât și mucoase. La nivelul tegumentelor feței Zona Zoster prezintă același aspect ca și în alte zone ale corpului. De o deosebită gravitate sunt erupțiile apărute de-a lungul nervului oftalmic.

La nivelul cavității bucale

Leziunile apar în teritoriul nervului palatin, lingual etc. Pe fondul unei erupții eritematoase bine delimitate, *strict unilaterale* vezicule și apoi ulcerații dureroase, care nu depășesc linia mediană. Aspectul lor este asemănător leziunilor herpetice. Spre deosebire de acestea apar de-a lungul traiectelor nervoase și nu afectează joncțiunea cutaneo-mucoasă.

O forma particulară de Zona Zoster este *sindromul Ramsay-Hunt*. Leziunile apar pe acest mic teritoriu senzitiv inervat de nervul facial (VII) situat în jurul conductului auditiv extern. Erupția se poate însoți de pareze ale nervului facial, vertij si surditate pasageră.

Leziunile dispar treptat după 2-3 săptămâni lăsând uneori zone dureroase reziduale, inflamații ale globului ocular sau pareze tranzitorii.

Deși mai rare decât în cazul herpesului recidivant, erupțiile de Zona Zoster pot apărea de mai multe ori în viață, mai ales dacă apar factori favorizanți.

Aspect histologic

Este asemănător cu cel din leziunile herpetice. Celulele epiteliale apar modificate de alterări hidropice cu nuclei de aspect „omogen" împinși către periferie. Se pot observa celule multinucleate, pierderea coeziunii intercelulare, acantoliză și formarea de vezicule intraepiteliale.

Ca și în cazul leziunilor herpetice examenul citologic este util, completând cultura virală sau examenele imunologice specifice.

Diagnostic pozitiv și diferențial

Varicela este în general ușor de recunoscut având în vedere contextul clinic în care apare, dispoziția tipica a erupției, vârsta pacienților etc.

Zona Zoster trebuie diferențiată de herpesul recidivant cu care se aseamănă. Erupția unilaterală apărută de-a lungul traiectelor nervoase, care nu depășește linia mediană, durata mai îndelungată, semnele prodromale mai intense sunt evocatoare pentru Zona Zoster.

Tratament

Varicela persoanelor sănătoase presupune numai un tratament general de susținere și un tratament local antipruriginos și de prevenire a suprainfectării. La pacienții cu deficite imune se indică acyclovir pe cale generală, vidarabină sau interferon. Corticoterapia este contraindicată.

Zona Zoster - leziunile întinse, grave sau însoțite de simptomatologie accentuată pot fi tratate cu acyclovir pe cale generală (800 mg de 4 - 5 ori pe zi timp de 10 zile). Acyclovir pomadă poate fi folosit în leziunile incipiente. În cazul leziunilor limitate cu simptomatologie moderată se pot folosi tratamente topice locale sau băi de gură antiseptice, analgetice și antiinflamatorii nesteroidice. La pacienții imunodeficienti se recomandă tratament general cu acyclovir.

HERPANGINA

Este o infecție virală acută cu localizare epitelială produsă de virusul Coxackie tip A (A1-6, A8, A10, A22, B3). Se transmite prin saliva contaminată. Apariția ei este mai frecventă primăvara și toamna în special la copii și adolescenți.

Aspect clinic

Boala debutează brusc prin febră, anorexie, dureri în gât și disfagie. Uneori se însoțește de cefalee, dureri abdominale, rinoree, dureri musculare.

La nivelul cavității bucale și faringelui apar vezicule diseminate pe un fond eritematos, dispuse la nivelul palatului moale, pilierilor amigdalieni și amigdalelor. Veziculele se sparg rapid dând naștere unor ulcerații pe care mai pot

fi observate resturi de bule. În general pot fi observate de la 5 la 20 de leziuni.

Erupția se însoțește de o faringită eritematoasă. Leziunile nu interesează mucoasa jugală, gingiile, buzele sau planșeul bucal.

Simptomele locale sunt în general moderate iar durata bolii este de circa o săptămână.

Diagnosticul diferențial

Se face de obicei pe baze clinice cu:

- **Faringita streptococică** la care nu se observă leziuni bucale, nu debutează prin leziuni veziculare, iar examenul microbiologic pune în evidență agentul patogen.
- **Aftozele acute**: cuprind zone mai întinse ale mucoasei bucale, ulcerațiile nu sunt precedate de bule, starea generală nu este grav alterată.
- **Primoinfecția herpetică** are leziuni asemănătoare și prezintă și ea stare generală alterată. Dispoziția leziunilor este însă diferită: pe mucoasa ce acoperă osul, roșul de buză și tegumentele vecine.
- **Toxidermiile buloase:** prezintă bule sparte și ulcerații sângerânde care se extind și spre cavitatea bucală. Semnele generale sunt mai atenuate.

Tratament

Este doar simptomatic, dat fiind evoluția de scurtă durată a afecțiunii.

RUBEOLA

Rubeola este o boală a copilăriei produsă de un virus din categoria paramyxovirusurilor înrudit cu virusul oreionului și al gripei. Se propagă pe cale respiratorie, iar afecțiunea este foarte contagioasă.

1. Trăsături clinice

După o incubație de 7-10 zile boala debutează cu febră, curbatură, stare gripală, tuse, conjunctivită. După 1-2 zile, la nivelul cavității bucale apare o erupție formată din mici macule eritematoase (enantem) al căror, centru se poate necroza, dând naștere unor pete numite *pete sau semn Koplik*. Unii specialiști consideră că acestea ar reprezenta de fapt glande salivare mici, inflamate. Uneori leziunile bucale ale rubeolei se manifestă sub forma unei stomatite eritematoase nespecifice, fără pete Koplik, dispusă în special pe mucoasa jugală, fosa tonsilară și faringe.

La 1-2 zile după apariția semnelor bucale apare o erupție cutanată manifestată printr-un raș ce interesează treptat capul, gâtul, trunchiul și apoi extremitățile. Ocazional pot apărea complicații: encefalită, purpură trombocitopenică sau pneumonie virală. Rubeola poate genera malformații fătului dacă afectează femeile în primele 3 luni de sarcină.

Diagnostic pozitiv

Se pune pe baza semnelor clinice și a testelor serologice de laborator.

Tratamentul

Este simptomatic și de susținere a organismului, întrucât nu există tratament specific al afecțiunii.

MONONUCLEOZA INFECȚIOASĂ

Este o afecțiune virală produsă de virusul Epstein-Barr întâlnită r frecvent la adolescenți și tineri.

<u>Debutează prin</u> oboseală, inapetență febră, stare generală alterată, cefalec poliadenopatie generalizată.

La nivelul cavității bucale apar manifestări nespecifice gradate de la eritem moderat până la erupții ulcerative întinse cu aspect atipic.

Examenele de laborator pun în evidență neutropenie marcată și prezență sânge a elementelor blastice premergătoare monocitelor și limfocitelor.

Afecțiunea durează între 3 și 8 săptămâni diagnosticul ei fiind uneori difi de pus la început.

Trebuie departajată de leucozele acute, de toxidermiile buloase primoinfecție herpetică sau aftozele acute. Diagnosticul diferențial se va fa prin coroborarea semnelor clinice generale, locale și a datelor de laborator.

MANIFESTĂRILE BUCALE ÎN SIDA

<u>Etiologie</u>

Afecțiunea este produsă de un virus din familia retrovirusurilor. Aceas familie cuprinde trei subfamilii:

- subfamilia *oncoRNAvirsurilor* virusuri transformante producătoare c tumori sau leucemii.
- subfamilia *lentivirusurilor* din care face parte și virusul HIV.
- subfamilia *spumavirusurilor* decelate la numeroase specii de mamife inclusiv la om, al căror rol nu este încă bine cunoscut.

Virusul HIV 1 și HIV 2 sunt responsabile de apariția maladiei la om.

Primul identificat a fost HIV 1 în 1983. Puțin mai târziu în 1986 a fost pu în evidență HIV 2 la pacienții originari din Africa. Între cele doua spec diferențele sunt destul de mari, având doar 50% din structuri omoloage.

Ele sunt virusuri ARN care posedă o caracteristică unică în rândul celorlalt

virusuri şi anume modul de multiplicare. Astfel în cursul ciclului viral molecula de ARN din genom este transcrisă într-un ADN bicatenar sau ADN proviral datorită unei enzime numită „transcriptază inversă". Acest ADN sintetizat la nivelul citoplasmei se poate integra şi rămâne un timp inactiv în genomul celulei gazdă.

Structură

Virusurile HIV posedă:

- un înveliş extern de natură lipidică, de origine celulară şi o serie de glicoproteine de suprafaţă de origine virală
- o nucleo-capsidă excentrică de formă cilindrică
- un genom ARN organizat în 3 zone codante una necesară sintezei enzimelor implicate în replicare printre care şi transcriptaza inversă, a doua necesară sintezei nucleo capsidei şi în fine a treia genă care codifică sinteza glicoproteinelor de înveliş.

De asemenea mai există gene cu funcţie de reglare a funcţiilor virale şi gene ce coordonează integrarea virusurilor în celula gazdă. Învelişul glicoproteic face totuşi ca virusul să fie relativ fragil. El este repede anihilat de căldură şi de dezinfectanţii uzuali (alcool, hipoclorit, glutaraldehidă). În schimb este foarte rezistent la acţiunea radiaţiilor (UV, gama). Extracorporal el poate rezista câteva zile mai ales în mediul lichid.

Multiplicarea virală

Ciclul de multiplicare virală este complex şi cuprinde 4 etape:

- Recunoaşterea şi fixarea virusului pe celula ţintă se face prin intermediul glicoproteinelor de membrană care se fixează selectiv pe receptorii CD4 ai celulelor imunocompetente limfocite T helper, macrofage, celule Langerhans, celule gliale etc. Particulele virale astfel fixate penetrează membrana celulară şi îşi pierd învelişurile externe.
- A doua etapă cuprinde sinteza ADN-ului viral pe baza ARN-ului din genom, prin „retrotranscripţie". Practic ARN-ul viral eliberat în citoplasma celulei gazdă serveşte drept tipar pentru sinteza unei molecule de ADN cu lanţ dublu datorită enzimei specifice ***transcriptaza inversă.***
- ADN-ul format astfel se integrează la întâmplare în genomul celulei gazdă, modificându-i profund metabolismul. După o perioadă mai mult sau mai puţin îndelungată în care ADN-ul viral astfel integrat rămâne în stare latentă (luni, ani) el se activează sub acţiunea genelor sale reglatorii proprii şi al nivelului general de activare al celulei gazdă Astfel el trece în următoarea etapă a ciclului viral.
- Pe baza ADN-ului încorporat în genom se sintetizează prin mecanismele genetice obişnuite ARN-ul viral şi ARN-ul pentru sinteza proteinelor virale

proprii: proteine de structură, enzime, proteine de membrană etc.

- Odată prezentate şi maturate componentele particulelor virale se asamblează la nivelul celular în virioni maturi care părăsesc celula infectată prin înmugurire.

Variabilitatea genetică

Este o caracteristică majoră a retrovirusurilor legate de *„erorile de copiere" produse de transcriptaza inversă.* Datorită unor imperfecţiuni funcţionale native, această enzimă sintetizează molecule de ADN viral „greşite", de fapt diferite. Cum aceste erori nu sunt mari (o eroare pentru circa 10000 de nucleotide copiate) ADN-ul se integrează fără probleme în genomul celular al celulei gazdă. O altă sursă de ADN viral diferit sunt şi rearanjamentele genomice frecvente (deleţii, inversări, duplicări). O a treia sursă de variaţii sunt recombinările frecvente ce apar între ADN-urile virale produse atunci când două particule virale atacă şi se multiplică concomitent în aceeaşi celulă infectată.

În concluzie se poate afirma că prin mecanismele arătate mai sus la fiecare ciclu viral apar virioni diferiţi ca structură şi antigenitate fapt ce explică şi dificultatea realizării unui vaccin specific.

La ora actuală există subtipuri virale numeroase şi diferite, de multe ori răspândite diferit şi ca arie geografică. De exemplu HIV 1 prezintă două subgrupe diferite M şi O. La rândul ei subgrupa M prezintă nouă subtipuri diferite specifice unor diferite zone geografice.

Practic la acelaşi bolnav corpusculii virali din fazele târzii ale bolii nu mai au aceeaşi structură cu virusurile care au iniţiat boala.

Patologie

Pătrunderea virusului în organism declanşează o serie de reacţii imune imediate: acţiunea directă a celulelor T citotoxice şi a celulelor NK (natural killer) asupra virusurilor şi producerea de anticorpi specifici. Uneori aceste mecanisme pot neutraliza particulele virale, mai ales dacă acestea nu sunt în cantitate mare. De cele mai multe ori însă, răspunsul imun nu poate opri propagarea infecţiei. Sunt afectate celulele imunocompetente purtătoare de grupare CD4: limfocite T, helper, macrofage, celule dendritice, celule Langerhans, astrocite, celule gliale etc.

Macrofagele. Deşi infectate într-o proporţie mai mică decât limfocitele, macrofagele joaca un rol crucial în diseminarea virusului în organism, datorita marii lor mobilităţi circulatorii. De asemenea ele traversează bariera hemato-encefalică purtând virusul la nivelul sistemului nervos. Nu totdeauna macrofagele sunt distruse de către virus ele devenind un rezervor viral permanent Prezenţa virusului HIV alterează totuşi serios funcţia macrofagelor perturbând

secreția de citokine (IL-1 β, TNF, IL-6 etc.). De exemplu IL-1 și TNF în exces poate genera cașexie, neurotoxicitate, afte majore, apariția febrei etc.

Anticorpii antivirali circulanți apar după 6-8 săptămâni (maxim 1 an) interval numit fază de latență sau „fereastră serologică". În acest interval virusul se multiplică iar persoana deși seronegativă este contagioasă. Anticorpii circulanți sunt incapabili să anihileze particulele virale datorită schimbării rapide a proteinelor lor de înveliș cu funcție antigenică, ca urmare a mutațiilor frecvente apărute spontan.

Anticorpii circulanți specifici stau la baza diagnosticului serologic, **testul ELISA** (Enzim Linked Immuno Sorbent Assay). Este un test imunoenzimatic în mediu lichid ce utilizează anticorpi cuplați cu o enzima. Punerea în evidență se face adăugându-se substratul enzimei care dă naștere unei reacții colorate, dozabile fotometric.

Testul de confirmare a infecției se face prin metoda **Western-Blot** care separă și pune apoi în evidență proteinele virale prin electroforeză pe suport solid de nitroceluloză.

Transmisibilitate

Principalul rezervor de particule virale este omul infectat care rămâne toată viața contagios. Virusul a fost izolat în sânge, spermă, secreție vaginală, lacrimi, salivă, LCR, lapte. Virusul se transmite pe trei căi principale:

1. Pe cale sexuală

Este cea mai răspândită cale de transmitere întrucât atât în spermă cât și în secrețiile vaginale se găsesc numeroase celule imunocompetente CD_4 pozitive. Aceste celule se transmit ușor de la persoanele infectate la partener, mai ales când acestea prezintă mici soluții de continuitate ale mucoasei.

2. Pe cale sangvină

Se face atunci când sângele contaminat pătrunde într-un alt organism pe calea instrumentelor chirurgicale nesterilizate, ace de seringă, plăgi accidentale, prin transfuzii, manipulări incorecte ale instrumentarului sau prin prim ajutor acordat incorect în care salvatorul se poate răni și contamina.

3. Pe cale perinatală

Transmiterea se face de la mamă la copil fie pe cale transplacentară în ultimele două luni de sarcină fie în momentul nașterii. Accidental se mai poate transmite prin inoculare cu sânge de la bolnavi prin instrumente sau ace contaminate la personalul medical.

Receptivitate

Receptivitatea este generală. Există însă un mic procent de persoane (circa 0,4%) care prezintă o rezistență naturală împotriva virusului, fenomen

neexplicat încă.

Receptivitatea mai este legată și de anumite grupe de risc. Acestea sunt:

- bărbații homosexuali și bisexuali; în unele țări reprezintă grupul major de risc.
- toxicomanii consumatori de droguri intravenoase:
- hemofilicii care au primit transfuzii repetate cu sânge contaminat mai ales în anii anteriori.
- heterosexuali (atât bărbați cât și femei) cu relații sexuale multiple, mai ales când prin natura preocupărilor efectuează călătorii numeroase.
- politransfuzați inclusiv copii nou născuți cu mame HIV pozitive.

Epidemiologie

Deși infecția HIV este răspândită pe tot globul, morbiditatea este diferită de la o zonă geografică la alta și de la o țară la alta. Cele mai afectate zone sunt Statele Unite, Africa, America în general, Europa. După datele OMS în decembrie 1995 s-a estimat că în lume există aproape 1 300 000 de cazuri de SIDA cu un ritm de creștere anual de 19%.

Deși la începutul anilor '80 boala interesa mai frecvent sexul masculin, în prezent tinde să intereseze în mod egal ambele sexe, datorită propagării ei masive și pe cale heterosexuală. În Africa însă de la început acest raport a fost de 1/1.

Clinica infecției cu HIV

Este caracteristică prin câteva trăsături:

1. O simptomatologie complexă cu manifestări multiple dintre care *o parte* sunt produse de virusul HIV iar *o altă parte* sunt produse de suprainfecțiile cu diferiți germeni (virusuri, bacterii, protozoare, fungi) datorată deficienței imunitare severe produsă de HIV.

2. O evoluție cu manifestări stadiale eșalonată de la infecția asimptomatică până la simptomele terminale ale bolii.

3. O perioadă subclinică îndelungată, urmată de o evoluție clinică de asemenea lungă datorită persistenței infecției pe toată durata vieții bolnavului.

În urma primocontactului cu virusul HIV pacientul intră într-o perioadă de incubație asimptomatică. Pacientul devine seropozitiv după 6-12 săptămâni. În tot acest interval pacientul este purtător de virus și contagios. În această perioadă nu există manifestări clinice.

a. Infecția acută simptomatică (Stadiul I)

Uneori infecția cu virus poate fi însoțită de unele manifestări clinice generale atipice asemănătoare cu mononucleoza infecțioasă:

- febră 3-14 zile
- astenie

- mialgii
- artralgii
- transpirații abundente
- adenopatii periferice
- faringite

Uneori acest debut acut poate fi însoțit de manifestări neurologice, hepatice sau erupții cutanate de tip rash.

În acest tip de debut bolnavii devin seropozitivi după câteva săptămâni de la începutul afecțiunii.

Infecția acută este în general trecătoare, evoluția ei este favorabilă către o stare de infecție asimptomatică.

b. Infecția asimptomatică (Stadiul II)

Poate continua faza de incubație sau apare după dispariția infecției acute. Poate persista ca atare timp îndelungat (luni, ani) timp în care bolnavii sunt seropozitivi și contagioși. Evoluția sa este ireversibil către stadiul manifest al bolii.

c. Adenopatiile generalizate cronice (Studiul III)

Marchează stadiul evolutiv următor al bolii. Treptat apare o hipertrofie ganglionară multiplă (cervicală, axilară, inghinală) fără o cauză precisă în afara infecției HIV, care persistă cel puțin 3 luni. Examenele de laborator pun în evidență hipergamaglobulinemie și răspuns negativ ia intradermoreacții.

d. Stadiul de boală manifestă (Stadiul IV)

Marchează apariția manifestărilor constituționale ale bolii, care conferă aspecte caracteristice infecției cu HIV. Astfel se pot observa:

- limfoadenopatie (două sau mai multe semne extrainghinale)
- scădere ponderală (cel puțin 10% din greutatea corporală)
- febră (peste 38 grade C continuă sau intermitentă fără alte cauze prezentă de peste o lună)
- diaree persistentă
- astenie - transpirații nocturne
- infecții cu germeni obișnuiți (Candida, Herpes etc.).

Pentru a se pune diagnosticul de SIDA un pacient trebuie și prezinte cel puțin două dintre semnele clinice arătate mai sus și/sau simptome asociate cu doi sau mai mulții parametri de laborator modificați (scăderea celulelor T4, scăderea raportului T4/T8, anemie limfopenie, leucopenie, creșterea imunoglobulinelor, scăderea răspunsului imun blastogenic al limfocitelor la mitogeni, anergie cutanată, creșterea complexelor imune circulante). Acest complex de semne

clinice și de laborator, definitorii pentru maladie a fost denumit **complex SIDA sau ARC (AIDS related complex).**

Acest stadiu este greu de delimitat de fazele ulterioare, evolutive ale bolii, care cuprind numeroase alte manifestări, unele datorate virusului propriu-zis, altele suprainfecțiilor cu germeni oportuniști, iar altele datorate tumorilor.

Aceste manifestări cuprind:

• Manifestări neuro-psihice datorate encefalitei demielinizante și neuropatiei periferice;

• Manifestări infecțioase provocate de germeni obișnuiți, cu evoluție gravă care afectează diferite organe (aparat pulmonar, digestiv, SNE etc.). Au fost descrise infecții cu Pneumocystis carinii, micobacterii, micoze cu Candida, Histoplasma Cryptococus Toxoplasma, infecții virale cu virus herpetic, citomegalovirus, Adenovirusuri, Varicela-Zoster, infecții cu protozoare etc.

• Neoplazii secundare: sarcom Kaposi, limfoame maligne hodgkiniene, carcinoame.

De altfel definiția SIDA se face pe baza unor semne clinice și de laborator reunite de OMS într-o serie de publicații metodologice începând din 1982 și revizuite de câteva ori până în prezent.

Leziuni orale

1. Infecții cu fungi. Candidoze orale

Se observă la circa 75% din pacienții cu SIDA sau ARC și la circa 35% din cei seropozitivi asimptomatici.

S-a demonstrat faptul că, candidozele cu localizare orală constituie un semn prevestitor al apariției ulterioare a SIDA la 59% din cazuri. De astfel, candidoza orală este unul din semnele de boală din clasificarea OMS, ea fiind considerată ca o infecție secundară.

Clinic, se întâlnesc patru forme importante:

- forma pseudomembranoasă, caracterizată prin prezența de false membrane, de culoare alb-gălbuie, diseminate la nivelul mucoasei vestibulare, limbii sau palatului. Falsele membrane se pot îndepărta, lăsând suprafețe eritematoase sau ulcerații care sângerează.
- forma atrofică eritematoasă, localizată la nivelul limbii sau palatului.
- forma hiperplazică - caracterizată prin leziuni leucoplazice.
- cheilita angulară - caracterizată prin eroziuni și ragade pe fond eritematos, situate la nivelul comisurilor labiale, uneori cu aspect hiperplazic.

Diagnosticul de candidoză se stabilește prin coroborarea semnelor clinice cu datele de laborator, care trebuie să semnaleze prezența unui număr mare de colonii (cel puțin 30) pe mediul selectiv de cultură.

Histoplasmoza orală poate fi întâlnită și ea, dar mai rar fiind caracterizată

prin leziuni ulcerative, situate la nivelul istmului faringian sau a căilor respiratorii superioare, care pot simula un carcinom spinocelular. Histologic, leziunea constă dintr-un țesut de granulație care prezintă histoplasma localizată la nivelul macrofagelor.

*2. **Infecții bacteriene***

• *Gingivita ulceronecrotică*

Pacientul prezintă sângerări gingivale, necroza papilelor interdentare la cele mai mici traumatisme mecanice.

• *Parodontopatiile* cu necroza osului alveolar constituie o altă categorie de leziuni cauzate de flora anaerobă. Aceste leziuni sunt însoțite de fenomene subiective acute și pot evolua până la osteita maxilară.

Au mai fost descrise leziuni ulcerative cronice ale mucoasei datorate următoarelor microorganisme: Micobacterium avium, Klebsiella pneumoniae, Enterobacterium, Eschcrichia coli.

3. Infecții virale

- Virusul herpetic tip 1 sau 2 poate da naștere la herpes labial sau la gingivostomatite. Leziunile prezintă un caracter recidivant și pot îmbrăca deseori un caracter acut și persistent.

Se consideră că infecțiile cu herpes apar la bolnavii la care afecțiunea durează de peste 4 săptămâni.

- Herpesul Zoster generează leziuni caracteristice pe ramura a 3-a a trigemenului la nivelul tegumentelor sau mucoaselor.

- Leucoplazia „păroasa" este o leziune caracteristică la pacienții cu SIDA și ea se mai poate întâlni și în alte imunodeficiențe. Leziunea a fost semnalată la pacienții HIV pozitivi, într-un procent de 25%. Importanța acestei leziuni constă în faptul că este un semn precoce al dezvoltării ulterioare a afecțiunii. Probabilitatea ca un pacient HIV pozitiv, cu leucoplazie „păroasa" a limbii, să dezvolte SIDA este de circa 83%.

Leziunea se manifestă sub forma unor placarde leucoplazice situate pe marginea limbii. Denumirea de „striată" sau „păroasă" se datorează faptului că este formată dintr-o serie de striuri sau dungi hiperkeratozice verticale care dau mucoasei un aspect rugos. Poate fi uni- sau bilaterală, de dimensiuni variabile.

Leucoplazia „păroasă" poate apărea și în cadrul altor afecțiuni de mucoasă, de care trebuie diferențiată: leziuni galvanice, leucoplazia idiopatică, lichenul plan reticular, candidoza cronică.

Din punct de vedere histologic, leziunea se caracterizează prin hiperkeratoză, prezența „coilocitelor" în stratul granular și absența aproape completă a infiltratului inflamator cronic în corion. Coilocitele sunt celule vacuolare cu citoplasmă clară și nucleu picnotic, hipercromatic, la nivelul căruia s-a pus în evidentă prezența virusului Epstein-Barr.

Leziunea este frecvent colonizată cu Candida albicans, ale cărei hife po puse în evidență pe secțiuni, prin colorația PAS. Apariția leziunii este pusă seama virusului Epstein-Barr, care poate fi cantonat în stare latentă și mucoasa bucală a unor persoane normale.

Leucoplazia „păroasă" nu este caracteristică numai bolnavilor cu SIDA. a fost semnalată și la alte categorii de bolnavi cu imunosupresie (terapeut limfoame). Tratamentul leziunii, până în prezent, nu este satisfăcător.

O altă afecțiune virală, observată la nivelul mucoasei bucale la pacie HIV pozitivi este **veruca vulgară**. Se manifestă sub forma unor papiloame, ı mult sau mai puțin numeroase, ale mucoasei vestibulare sau gingivale. semnalat de asemenea prezența de condiloame acuminate orale.

4. Afecțiuni neoplazice

Sarcomul Kaposi fost observat la 36% din homosexualii cu SIDA și mai la toxicodependenți.

Incidența sarcomului Kaposi la pacienții HIV pozitivi este legată d infecție concomitentă cu citomegalovirus. Leziunile intraorale apar la circa 5 din pacienți cu SIDA și se asociază cu leziuni cutanate. La 10% din ca reprezintă prima manifestare clinică.

Tumora prezintă un aspect multicentric și apare preferențial pe muco care acoperă palatul dur, gingie sau mucoasa vestibulară.

S-a sugerat că virusul HIV acționează prin producerea unor fac angiogenici care ar stimula proliferarea celulelor din endoteliul vascular.

Tumora debutează ca o maculă plană, roșu purpuric sau albăstruie, care poate confunda cu un mic angiom sau cu capilarele din submucoasă. Odată evoluția, leziunile unice confluează formând placarde reliefate sau noc exofitici care se pot ulcera.

La nivelul gingiei, leziunile pot fi plane sau nodulare, cu vremea căpătă un aspect granulativ, proliferativ, foarte asemănător cu epulisul. Pe măsură ce dezvoltă, leziunea captă aspectul unei hiperplazii gingivale extinse la mai m dinți. Leziunile orale se asociază și cu leziuni cutanate ale feței gâtului extremităților. Inițial sarcomul Kaposi este asimptomatic cu vremea însă, apărea dureri, ulcerații, sângerări, tulburări de masticație.

Diagnosticul histopatologic este diferit în funcție de stadiul de evolu Tabloul microscopic se caracterizează printr-o proliferare a peretelui capi confundabilă cu neoformațiile vasculare de origine inflamatorie.

Concomitent în leziunile nodulare apare o proliferare dezordonată fibroblaștilor și fibrelor de colagen, extravazat tipic de eritrocite și prezența granule de hemosiderină. Evoluția clinică a leziunii este însoțită de o agrava histologică concomitentă.

Tratamentul sarcomului Kaposi constă în ablația chirurgicală paleativă

cazul leziunilor mai avansate. Tumora este radiosensibilă; de asemenea, răspunde la chimioterapie într-un procent de 20-75%, în funcție de întinderea leziunii.

5. Alte manifestări bucule

S-au mai raportat ca manifestări bucale ale afecțiunii: afte majore cu aspect atipic, peteșii de mucoasă, xerostomie, tumefacție bilaterală a glandelor parotide, datorată probabil, unei infecții virale a țesutului glandular și a infiltratelor limfocitare CD8 din țesut.

Transmisibilitate

Cu toate preocupările existente, până în prezent nu s-au putut observa cazuri de SIDA la personalul medical, cadre medii sau de laborator, dacă nu aparțineau grupelor de risc amintite anterior.

În ceea ce privește personalul stomatologic, se poate afirma că până în prezent, nu s-au raportat cazuri de infestare în urma unui contact cauzal cu un pacient HIV pozitiv, în timpul efectuării vreunui tratament de specialitate, cu excepția înțepăturilor accidentale cu instrumente contaminate.

Teoretic riscul de contractare a infecției prin contact cu sângele și/sau saliva, există. Cu toate acestea, adoptarea unor măsuri de protecție, cum sunt: folosirea mănușilor, măștilor, ochelarilor de protecție, cât și adoptarea unor măsuri de dezinfecție reduc la minimum acest risc pentru operator. Deși virusul a fost izolat în saliva, el nu este întotdeauna prezent la pacienți seropozitivi. Se pare că IgA salivar ar avea un rol determinant în reducerea particulelor virale din salivă, datorită efectului său neutralizant.

În acest sens, este de subliniat faptul ca izolarea virusului din lichidele biologice nu înseamnă neapărat că acestea ar fi și infestante. Există un număr de alți factori care condiționează transmisibilitatea, cum ar fi: concentrația particulelor virale, vitalitatea lor, întreruperea barierelor biologice, apărarea imunitară a organismului.

Conform datelor din literatură, numărul de corpusculi virali necesari pentru transmiterea infecției este mult mai mare la virusul hepatic. Aceasta, având în vedere și faptul că, concentrația particulelor virale pe ml de sânge este mult mai mare la hepatita virală (10^{13}) decât la HIV (10^{4}).

Deși studiile efectuate până în prezent asupra personalului sanitar nu au demonstrat posibilitatea trecerii virusului HIV de la pacienții infectați la personalul sanitar în urma activități normale de asistență, riscurile există și sunt foarte mari, în urma unui contact accidental cu sânge infectat printr-o soluție de continuitate a pielii.

Deși s-au raportat cazuri de SIDA în rândul personalului stomatologic, toți subiecții aparțineau categoriilor de risc menționate mai sus.

Ebbesen, Melbye, Schentz (1986) au testat un grup de 961 de stomatologi

din Danemarca prin testul ELISA pentru a controla riscul la expunerea virusului HIV. Testul a fost negativ la toți subiecții.

Gerbending și Green (1987), într-un test efectuat pe 283 și respectiv 189 de stomatologi care s-au expus în timpul activității cu sânge și salivă de la bolnavii cu SIDA, nu au putut observa nici un subiect seropozitiv.

<u>În concluzie</u>, riscul ca personalul stomatologic să contacteze maladia, ca urmare a activităților profesionale obișnuite este destul de mic. El există însă atunci când este vorba de un contact direct cu sânge sau lichide infectate cu virus HIV printr-o soluție de continuitate a pielii sau a mucoaselor (înțepături, tăieturi).

Profilaxie

Toți cei care se ocupă de stomatologie și de igienă dentară consideră că stomatologii aparțin categoriei de risc de infectare cu o varietate de microorganisme conținute în sângele și saliva pacienților. Printre principalii agenți sunt de menționat: virusul hepatitei B, citomegalovirusul, stafilococul, streptococul și *Mycobacterium tuberculosis*.

Virusul HIV, având un comportament biologic similar virusului hepatitei, rezultă că un contact fără protecție cu sângele și saliva pacienților predispune la un risc potențial de infectare. Există două situații particulare în care acest risc este deosebit de crescut dacă nu se iau toate masurile care să împiedice contactul direct cu sângele și saliva;

a. când medicul nu este informat de către pacient de starea să de purtător seropozitiv;

b. când pacientul complet asimptomatic nu știe că este purtător sănătos de HIV.

Din aceste motive, este extrem de important să se aplice întotdeauna, în practica zilnică. o serie de măsuri menite și protejeze medicul de riscul de expunere la HIV. Mai mult, chiar sângele și saliva tuturor pacienților trebuie să fie considerate infestate.

1. Anamneza. Dacă se presupune că pacientul aparține unei categorii de risc cunoscute, trebuie dobândite informații privind uzul de stupefiante intravenoase, obiceiuri sexuale, transfuzii de sânge sau tulburări de coagulare.

Sunt necesare de asemenea informații privind prezența de infecție repetate, hepatită, scădere ponderală, tulburări respiratorii și leziuni ale mucoasei bucale, febră, adenopatie.

2. Îmbrăcăminte și mijloace de protecție. În timpul oricărei manopere stomatologice este recomandată purtarea mănușilor. Acestea trebuie schimbate după fiecare pacient, după spălarea prealabilă a mâinilor. În cazul în care se perforează mănușile, trebuie imediat schimbate după o prealabilă dezinfecție a mâinilor. Nu este indicată folosirea îndelungată a unei perechi de mănuși, întrucât prin uzură se reduce capacitatea lor de protecție mecanică.

În plus față de portul mănușilor, tot personalul stomatologic ar trebui să poarte mască chirurgicală și ochelari de protecție în timpul procedurilor stomatologice generatoare de aerosoli sau micropicături de sânge sau salivă (șlefuiri, folosirea turbinei, detartraje cu ultrasunete etc.). Pentru reducerea propagării acestora, este indicată folosirea aspiratoarelor chirurgicale precum și o poziție corespunzătoare a pacientului. La pacienții cert seropozitivi este de dorit purtarea concomitentă a două perechi de mănuși.

3. Protecția instrumentelor ascuțite și a acelor. Toate aceste instrumente trebuie folosite cu extremă prudență pentru a se feri de înțepaturi accidentale. Seringile, acele, lamele de bisturie, cu folosință unică, trebuie puse după întrebuințare în containere rezistente la perforare. După folosire, acele cu folosință unică vor fi protejate cu tuburile originale de protecție și aruncate ca atare.

4. Dezinfecție și sterilizare. Sterilizarea se definește ca fiind inactivarea tuturor microbilor, inclusiv a sporilor. Dezinfecția este inactivarea tuturor microbilor exceptând sporii.

Metode de dezinfecție și sterilizare. După folosire instrumentele vor fi cufundate într-o soluție antiseptică decontaminate timp de minimum o oră. Înainte de sterilizare toate instrumentele trebuie spălate de resturile organice. Spălarea se face manual sau mecanic. Personalul care efectuează aceste manevre trebuie să poarte mănuși rezistente.

Există mai multe metode de sterilizare și dezinfecție:

- ***Sterilizarea cu vapori:*** la autoclav - constituie metoda optimă de sterilizare pentru instrumentar, în special pentru seringi, ace, material moale etc. Se face la 121°C sub presiune de 1 atmosferă, timp de minimum 20 de minute, la autoclavele obișnuite din serviciile de sterilizare.

- ***Sterilizarea prin căldură uscată*** în cuptoare electrice tip Poupinel este indicată pentru instrumentarul rezistent la temperatură. Se face conform normelor obișnuite.

- ***Dezinfecția prin fierbere*** este un mijloc simplu și eficient de inactivare a celor mai mulți microbi patogeni, inclusiv virusul SIDA, **doar dacă nu avem la îndemână** nici un alt mijloc de sterilizare. Atât virusul HIV cît și cel al hepatitei A sunt inactivați după câteva minute de fierbere. Totuși, pentru mai multă siguranță este indicat să se mențină fierberea cel puțin 30 minute.

- ***Dezinfecția prin scufundare într-un produs chimic***

S-a constatat în urma unor studii de laborator că virusul HIV este inactivat de către majoritatea dezinfectanților folosiți în serviciile sanitare. Totuși, trebuie avut în vedere că aceste substanțe dezinfectante pot fi inactivate de resturi organice rămase pe instrumentar (sânge, puroi etc.).

De asemenea, aceste substanțe trebuie să fie proaspete, iar soluțiile folosite trebuie preparate în momentul folosirii, respectând concentrația indicată de

Tabelul 8

Principalii agenți și/sau sterilizanți (după O.M.S.)

Denumirea clinică	*Acțiune dezinfectantă*	*Acțiune sterilizantă*
1. Hipoclorit de sodiu 5% clor liber	- 20 ml/litru pentru materialele curățate în prealabil; - 100 ml/litru pentru suprafețe cu materii organice, sânge etc. (30 minute).	—
2. Hipoclorit de calciu substanță solidă 70% clor liber	- 1,4 g/litru pentru materialele curățate în prealabil; - 7 g/litru pentru suprafețe cu materii organice (30 minute).	—
3. Dicloroizocianură de sodiu substanță solidă 60% clor liber	- 1,7 g/litru pentru materialele curățate în prealabil, - 8,5 g/litru pentru suprafețe cu materii organice (30 minute).	—
4. Cloramina T subst. 25% clor liber	- 20 g/litru pentru orice fel de dezinfecție (30 minute).	—
5. Etanol Propanol 70%	- soluție 70% (30 minute).	—
6. Polividonă iodată (iodofor) soluție 10%	- o parte de soluție la 3 părți apă fiartă și răcită (15 minute).	—
7. Formaldehidă 30-40%	- diluată 1:10 (30 minute).	10 ore
8. Glutaraldehidă 2% alcalină	- nediluată 10 minute la temperatura ambientală	Nediluată 10 ore la temp. ambientală
Glutaraldehidă 2% acidă	- diluată 1:2, 20 minute la 25°C	Nediluată: 1 oră la 60°C 4 ore la 40-50°C 10 ore la 25°C
Glutaraldehidă neutră	- nediluată 10 minute la temperatura ambientală	Nediluată 10 ore la temp. ambientală
9. Peroxidul de hidrogen	- soluție 6% 1 parte la 4 părți apă fiartă și răcită (30 minute).	—

producător.

Nu este indicat acest mijloc de dezinfecție pentru instrumente tăioase. ace, seringi sau atunci când putem folosi autoclavarea, căldura uscată sau fierberea.

- *Dezinfecția prin curățire cu un produs chimie*

Această metodă se folosește pentru diferite suprafețe care nu pot fi dezinfectate altfel. Cele mai indicate substanțe dezinfectante pentru această acțiune sunt hipocloritul de sodiu și alcoolul.

Piesele de mână trebuie dezinfectate după fiecare pacient

Această manevră se va face atât la începutul zilei cât și la sfârșitul activității.

Trebuie respectate recomandările fabricantului pentru întreținerea și folosirea conductelor de apă ale pieselor și turbinelor. Aceleași precauții trebuie luate pentru instrumentele de detartraj cu ultrasunete, spray-urile de apă și aer.

Dezinfecția suprafețelor de lucru, a mânerelor și unit-urilor. Toate suprafețele care pot fi contaminate cu sânge sau salivă trebuie curățate și apoi dezinfectate.

Hipocloritul de sodiu în concentrație de 1/10 la 1/100 este un mijloc foarte eficient.

Mânerele trebuie schimbate și sterilizate după fiecare pacient. Atunci când acesta nu se poate realiza, de trebuie spălate și dezinfectate ca mai sus.

Întrucât circuitul de apă poate să aspire material organic infectat până la nivelul mânerului, este bine să se instaleze sisteme de control în scop preventiv. Un mijloc de a evita aceste inconveniente este de a face să funcționeze spray-ul între un pacient și altul timp de 20-30 de secunde. Această manoperă face ca eventualele resturi organice să fie îndepărtate.

Suprafețele echipamentului stomatologie greu de dezinfectat - de exemplu: mânerele lămpilor, capetele uniturilor Röntgen - trebuie împachetate în plastic sau hârtie. Aceste învelișuri trebuie înlăturate și înlocuite cu altele curate, după fiecare pacient.

Dezinfecția materialelor de laborator. Toate materialele dentare (materiale de amprentare, portamprente, șabloane), care vin în contact cu sânge sau salivă, trebuie curățate și dezinfectate înainte de a fi trimise în laborator. De asemenea materialele sosite din laborator trebuie curățate și dezinfectate înainte de a fi introduse în gura pacientului. Studiile existente au demonstrat că virusul HIV este inactivat rapid după ce vine în contact cu agenții dezinfectanți obișnuiți (tabelul 8) la concentrații mult mai mici decât cele folosite în practică. La fel se comportă și față de agenții fixatori.

Persistența virusului HIV în mediul înconjurător. Cercetări făcute cu culturi de virus HIV concentrat de cca. 100 000 ori mai mare decât concentrația găsită în sânge sau ser la pacienți infectați au demonstrat că rata să de inactivare

este foarte rapidă datorită uscării. S-a demonstrat că uscarea produce o scădere rapidă (90-99%) a virusurilor în timp de câteva ore. Cu toate acestea, prezența virusului a mai fost detectată chiar și la 1-3 zile după uscare.

Având în vedere aceste date, se consideră că metodele curente de sterilizare, dezinfecție și curățenie sunt suficiente.

Manipularea prelevatelor tisulare pentru examen histologic. Toate prelevatele tisulare trebuie puse într-un recipient corespunzător, etichetat și închis ermetic, pentru a preveni dispersarea fixatorului și eventuala contaminare în timpul transportului.

Studiile existente au demonstrat că virusul HIV este inactivat rapid după ce vine în contact cu agenții dezinfectanți obișnuiți (tabelul 8) la concentrații mult mai mici decât cele folosite în practică. La fel se comportă și față de agenții fixatori.

Produse care realizează o dezinfecție avansată

*1. **Hipocloritul de sodiu:*** conține aproximativ 5% clor liber.

Folosit în mod obișnuit pentru albirea rufelor, este un excelent dezinfectant. Este bactericid și virucid, ieftin și ușor de procurat. Prezintă două inconveniente importante: este coroziv pentru nichel, oțel inoxidabil și metale oxidabile. Dezinfecția instrumentelor de acest fel trebuie deci urmată de o clătire și o uscare corespunzătoare. De asemenea, soluția de hipoclorit de sodiu nu trebuie preparată în recipiente metalice.

Deoarece se descompune rapid la lumină și căldură soluția trebuie preparată cu puțin timp înainte de întrebuințare.

*2. **Hipocloritul de calciu*** (pulbere sau granule). Este ceva mai stabilă în timp decât precedentul. Este normală prezența unui depozit în soluție. Conține aproximativ 70% clor liber.

*3. **Dicloroizocianura de sodiu.*** Se folosește sub formă de soluție care este mai stabilă decât hipocloritul de sodiu sau calciu. Conține aproximativ 60% clor liber.

*4. **Cloramina T.*** Este mai stabilă decât hipocloriții. Se comercializează sub formă de pulbere sau comprimate, care trebuie depozitate la adăpost de căldură și de umezeală. Capacitatea de dezinfecție a tuturor compușilor ce eliberează clor se exprimă în procente pentru substanțele solide și soluții, în funcție de concentrație.

*5. **Etanolul și propanolul.*** Alcoolul etilic și respectiv izopropilic sunt bactericide și virucide (cu excepția sporilor) după câteva minute de contact. Concentrația optimă este de 70%.

*6. **Polividona iodată.*** Este un iodofor folosit în soluție apoasă. Este un dezinfectant puternic, foarte apropiat ca acțiune de hipoclorit. Soluția este mai stabilă și mai puțin corozivă. Se livrează sub formă de soluție 10%. Pentru dezinfecție se folosește o parte de soluție la 3 părți de apă fiartă, preparată

extemporaneu.

*7. **Soluția de formaldehidă.*** Comercializată în concentrație de 30 - 40% se diluează în procent de 1:10. Soluția finală conține 3,5 – 4% formaldehidă. Această soluție are o puternică acțiune dezinfectantă, distrugând chiar și sporii microbieni după câteva ore. După dezinfecție, materialele trebuie clătite și uscate bine. Soluția și vaporii sunt toxici și iritanți, fapt care impune utilizarea cu precauție.

8. Glutaraldehida. Se livrează în general în soluție apoasă 2%, care se activează înainte de întrebuințare, prin adăugarea unei pulberi sau a unui lichid, livrate odată cu soluția și care o alcalinizează. Soluția astfel preparată inactivează germenii în mai puțin de 30 de minute iar sporii, după circa 10 ore. Soluția nu poate fi conservată mai mult de două săptămâni și este destul de scumpă.

9. Peroxidul de hidrogen. Își datorează acțiunea dezinfectantă eliberării de oxigen. În soluție 6% asigură o dezinfecție energică în mai puțin de 30 de minute. Soluția se prepară exact înainte de folosire, prin diluarea unei soluții 30% (o parte soluție 30% la patru părți apă fiartă). Soluția stabilizată 30% este corozivă și trebuie conservată la adăpost de lumină și căldură. Fiind corozivă, soluția nu este indicată pentru dezinfecția materialelor de cupru, aluminiu sau zinc.

HIPERTROFIILE GINGIVALE

Se definesc ca fiind o creștere în volum a gingiilor de cauze diferit[e] sunt relativ frecvent întâlnite producând tulburări funcționale și estetic[e de] intensitate variabilă. Volumul culoarea și consistența lor sunt diferite, în fu[ncție] de structura lor histologică. Leziunile moi și variabile , ușor sângeră[nde,] tumefiate trădează un caracter inflamator, în timp ce hipertrofiile de consis[tență] fermă au o structură fibroasă.

Localizarea și gradul lor de întindere sunt elemente importante [de] diagnostic. Anamneza și discuția cu pacienții pun deseori în evidență cauz[e de] ordin general. Examenul clinic atent atât al leziunilor cât și al întregii cav[ități] bucale este foarte necesar pentru a stabili posibilii factori etiologici.

După Boisnic și Frances 1988 se clasifică astfel:

I. Hipertrofii gingivale inflamatorii
- Hipertrofii inflamatorii acute } nespecifice
- Hipertrofii inflamatorii cronice } nespecifice
- Hipertrofii inflamatorii specifice

II. Hipertrofii gingivale de cauză hormonală
- Hipertrofia gingivală juvenilă
- Hipertrofia gingivală a sarcinii
- Hipertrofia gingivală legată de anticoncepționale

III. Hipertrofii gingivale medicamentoase
- Produse de: - difenilhidantoina
  - nifedipin
  - cyclosporina

IV. Hipertrofii gingivale idiopatice
- congenitale sau legate de erupția dentară

V. Hipertrofii gingivale din hemopatii
- leucemii acute, plasmocitom etc.

VI. Hipertrofii gingivale din avitaminoza C (Scorbut)

VII. Hipertrofii gingivale tumorale
- benigne sau maligne

VIII. Hipertrofii gingivale rare
- vasculare, Acantosis Nigricans, amiloidoză, maladia Cowden etc.

HIPERTROFIILE GINGIVALE INFLAMATORII

1. Acute însoţesc deseori gingivitele ulcero necrotice, unde apar pe zone mai mult sau mai puţin extinse, în asociere cu zonele necrotice caracteristice afecţiunii. Pot apărea şi izolat, ca zone inflamatorii hipertrofice ce interesează porţiuni limitate ale gingiei cum sunt abcesele parodontale sau având alte cauze infecţioase locale (pericoronarite supurate, traume locale, carii de colet etc.). Parodonţiul marginal şi papilele interdentare sunt tumefiate, edemaţiate, hiperplaziate, dând naştere la pungi gingivale false; mucoasa este roşie, congestivă, lucioasă, de consistenţă moale. Sângerează uşor spontan sau în timpul masticaţiei şi actelor terapeutice. Uneori apar creşteri de volum importante ale gingiei inflamate pe zone ce cuprind un număr variabil de dinţi. La palpare hiperplaziile acute sunt moi, elastice, friabile.

Diagnosticul diferenţial se face cu afecţiunile similare de alte cauze în mod particular hiperplaziile gingivale din hemopatii, hiperplazii tumorale (epulis, sarcom Kaposi, limfoame), hiperplazii de cauze hormonale sau foarte rar din scorbut.

Tratamentul comportă decelarea şi suprimarea factorilor etiologici, tratamentul antiinfecţios şi antiinflamator local.

2. Cronice apar fie ca şi consecinţe a unor gingivite acute netratate care evoluează spre o ameliorare parţială, fie ca urmare a acţiunii unei flore microbiene nespecifice favorizată de prezenţa unor factori iritativi locali: placă bacteriană, tartru, igienă bucală defectoasă, carii de colet, lucrări proteice incorecte, aparate ortodontice, imobilizări chirurgicale, respiraţie orală.

Aspectul clinic este al unei hipertrofii gingivale generalizate sau localizate pe un grup de dinţi. Apar ca un lizereu gingival hipertrofic cu aspect congestiv ce poate acoperi feţele vestibulare sau orale ale dinţilor pe o întindere variabilă, creând pungi gingivale false. Papilele interdentare apar tumefiate. Concomitent se constată prezenţa plăcii bacteriene şi a tartrului în cantităţi variabile.

Simptomatologia este mai puţin supărătoare decât în cazul inflamaţiilor acute, fapt ce face ca pacienţii să nu solicite întotdeauna un tratament. Rezultatul este persistenţa factorilor cauzali, accentuarea acestei stări şi apariţia eventualelor pusee acute.

Aspectul histologic se caracterizează prin abundent infiltrat limfo-plasmocitar în corion, edem inflamator, vasodilataţie neoangigeneza. Pe anumite porţiuni din leziune se pot observa zone de scleroză a corionului, hiperproducţie de colagen şi fibroblaste numeroase.

Tratamentul constă în îndepărtarea factorii cauzali, controlul plăcii bacteriene, ameliorarea igienei locale precum şi un tratament antiinflamator asociat. După suprimarea factorilor cauzali şi în urma tratamentului aplicat, aspectul leziunii se poate ameliora considerabil sau leziunea poate dispărea. În acelaşi timp însă anumite zone ale gingiei pot rămâne hiperplazice chiar şi după

dispariţia inflamaţiei. Este bine ca aceste zone să fie corectate chirurgical pentru reda gingiei o conformaţie normală.

Hipertrofiile gingivale specifice

Sunt descrise ca entităţi rare gingivale specifice produse de fungi ca: Candida Albicans, Cryptococus neoformans şi Histoplasma capsulatum la pacienţii imunodeprimaţi (HIV, limfoame etc.).

HIPERTROFIILE GINGIVALE HORMONALE

Gingivita de sarcină

Apare ca o consecinţă a modificărilor hormonale apărute în această perioadă asociate cu factorii iritativi locali (placa bacteriană, tartru etc.). În absenţa acestora gingivita de sarcină este rareori prezentă. Apare după a doua lună de sarcină şi regresează spontan după naştere, în cele mai multe cazuri.

Aspect clinic

Se observă o hipertrofie gingivală cu mărire de volum a papilelor interdentare pe arii mai restrânse sau mai întinse. Uneori modificările pot cuprinde toată gingia - aspect generalizat. Apar de cele mai multe ori pe versantul vestibular al gingiei. Aceasta prezintă un aspect roşu congestiv cu papilele interdentare turgescente, moi friabile. Pacientul se plânge de sângerări spontane sau provocate de alimentaţie sau periaj, fapt ce determină neglijarea igienei dentare cu agravarea simptomatologiei şi manifestărilor clinice.

În anumite cazuri tumefacţia interesează doar zone reduse ale gingiei 1-2 dinţi, este foarte accentuată, realizând un aspect pseudotumoral. Apar ca mici mase tumorale rotunjite, de culoare roşie vie, cu suprafaţă netedă, de consistenţă elastică, sau moale, cu punct de plecare interdentar. Formaţiunea este asemănătoare cu epulisul şi apare în special pe versantul vestibular. Nu afectează osul subiacent.

Aspectul histologic

Modificarea histologică caracteristică acestei stări este proliferarea masivă a capilarelor din corion (neoangiogeneză) într-un ţesut conjunctiv edemaţiat. Se poate observa un infiltrat cronic difuz care intereseză corionul în totalitate. Pe alocuri se pot observa focare inflamatorii dense cu PMN, neutrofile, plasmocitare şi limfocite. Epiteliul supraiacent apare îngroşat cu aspect de spongioză şi accentuarea reţelei papilare.

Tratament

Formele pseudotumorale mari, sângerânde spontan pot constitui o urgenţă. Vor fi controlate prin aplicarea unor pânze hemostatice (tip Surgicel) pe suprafeţele lezionale ulcerate, măsuri igienă şi tratamente antiinflamtorii locale.

Hipertrofia gingivală a pubertății

Apare la adolescenți interesând ambele sexe.

Se prezintă sub forma unei hipertrofii marginale și papilare, uneori importante, a gingiei. Apare aproape numai pe fețele vestibulare ale dinților, fiind stimulată de placa bacteriană, lipsa de igienă și factori iritativi locali.

Aspect clinic

Papilele interdentare apar mult mărite de volum, hiperplaziate, uneori având un aspect pseudotumoral. Au un aspect roșu-congestiv, moi netede, sângerând ușor la periaj sau în timpul alimentației. Au tendință marcată la recidivă, mai ales în timpul lipsei de igienă locală.

Aspectul histologic este de inflamație cronică nespecifică cu infiltrat limfo plasmocitar, neoangiogeneză și edem intratisular.

Hipertrofia gingivală legată de estrogeni

Apare rareori, la persoanele care folosesc anticoncepționale orale cu contraindicații mari de Progesteron.

HIPERTROFIILE GINGIVALE MEDICAMENTOASE

Apare ca efecte secundare ale tratamentelor cu anumite medicamente. Astfel au fost descrise:

1. Hiperplazia gingivală în tratamentul cu Difenil hidantoină

Hidantoina este utilizată în tratamentul epilepsiei, a tahicardiilor paroxistice și nevralgiilor de trigemen. Hiperplaziile gingivale apar după circa 3-4 săptămâni de la debutul tratamentului și se accentuează treptat până la 1 an, după care se stabilizează. Apar în procente variabile după diverse observații, de la 3-60% din cazuri, mai frecvent la tineri sub 25 de ani.

Aspectul clinic este de hiperplazie neinflamatorie ce interesează în ansamblu atât gingia marginală, cât și papilele interdentare. Are un caracter generalizat, apare pe ambele versante ale gingiei, atât vestibular cât și oral, mai frecvent la nivelul grupului frontal maxilar și mandibular. Uneori hiperplazia gingivală are dimensiuni importante acoperind fețele dinților și jenând ocluzia. Țesuturile au o colorație roz-pal, aspect boselat, consistență elastică și nu sângerează ușor. Nu apare în zonele edentate. Prezența spinelor iritative locale și lipsa de igienă agravează leziunile care pot căpăta dimensiuni considerabile prin inflamația supraadăugată, sângerări și tulburări funcționale importante. Leziunile dispar în câteva luni de la întreruperea tratamentului.

Fiziopatologie - modificările sunt produse datorită efectului stimulator al hidantoinei asupra activității fibroblastelor și inhibare a acțiunii colagenazei, având ca rezultat o hiperproducție de colagen. O acțiune favorizantă a acestui efect o are se pare și carența concomitentă de acid folic. Mărirea în volum a țesutului gingival este agravată prin inflamația produsă de factorii iritativi locali.

Aspect histologic - se observă modificări ale corionului prin crește cantității de fascicole de colagen, a numărului de fibroblaști, concomitent zone de inflamație, de întindere și densitate variabilă. Epiteliul supraiac prezintă acantoză și accentuarea rețelei papilare.

Tratament

Dacă Difenilhidantoina nu poate fi suprimată ***se indică o igienă buc riguroasă***, concomitent cu tratamentul general cu acid folic timp de 2-3 luni. regulă se obține o ameliorare a leziunilor. Tratamentul chirurgical este urmat general de recidive.

Hiperplazia gingivală în tratamentul cu Nifedipin

Nifedipinul se prescrie în cazuri de angor, hipertensiune arterială, sindr Raynaud în doze de 20-60 mg pe zi.

Aspect clinic

Se prescrie sub forma unei hiperplazii moderate, deranjante prin caracte ei hemoragic. Zonele hiperplazice prezintă un aspect eritematos alternând zone în care papilele interdentare sunt mărite de volum, iar ocazional prezenta ulcerații.

Histologic se observă un infiltrat inflamator abundent în corion, difuz, alocuri focal și difuzând spre profunzime, concomitent cu o creștere fascicule de colagen. Vasele apar dilatate, în număr crescut, cu endoteliu turgescent.

Leziunea apare prin hiperproducție de colagen, ca urmare a inhibă acțiunii colagenazei. Aceasta se datorează efectului Nifedipinului de a inhi difuzarea intracelulară a ionilor de Ca indispensabili acțiunii enzimei.

Hiperplazii gingivale în tratamentul cu Ciclosporina A

Ciclosporina A este un imunosupresor folosit pentru prevenir respingerilor de grefe renale, hepatice și medulare. Procentul de boln interesați este apreciat la circa 30% din cazuri.

Leziunile apar la 3-4 luni de la începerea tratamentului (în doze de 3 mg/kg corp/zi).

Aspect clinic

A fost observată o hiperplazie gingivală moderată, în special a papilel interdentare care apar mărite ca volum, de formă rotunjită putând acoperi părți fețele vestibulare ale dinților. Sunt de culoare roz-pal, de consistență ferm Hiperplazia poate fi difuză sau localizată la un grup de dinți, de obicei cei fronta

Aspect histologic este puțin valabil: se constată un corion fibros cu infiltr inflamator limfo-plasmocitar, acoperit de un epiteliu acantozic și papilomatos parakeratoză.

HIPERTROFIA GINGIVALĂ IDIOPATICĂ (CONGENITALĂ)

Sunt entităţi rare, de natură necunoscută, care mai sunt cunoscute sub numele de: elefantiasis gingival, fibromatoză gingivală, difuză, fibromatoză idiopatică sau ereditară.

Aspect clinic

Modificările interesează gingia în totalitate, pe ambele sale versante, atât la nivelul maxilarului cât şi a mandibulei. Se observă o hiperplazie gingivală voluminoasă, care poate acoperi aproape în totalitate feţele vestibulare şi orale ale dinţilor, producând malpoziţionări dentare şi tulburări de ocluzie. Deseori se complică cu suprainfectări din cauza imposibilităţii unei igiene corecte.

Afecţiunea apare odată cu dentiţia definitivă şi progresează lent fără tendinţa de regresare spontană.

Aspectul histologic pune în evidenţă un corion scleros hipertrofic, ocupat aproape în totalitate de fascicule dense de colagen, cu fibroblaste numeroase. Vascularizarea este redusă, iar epiteliul acoperitor acantozic cu accentuarea reţelei papilare.

Tratamentul este chirurgical şi vizează corectarea plastică a gingiilor. Rezultatul nu este totdeauna stabil; pot apărea recidive după un număr de ani.

HIPERTROFIILE GINGIVALE DIN HEMOPATII

După Glickman reprezintă un răspuns al ţesutului gingival la factorii iritativi locali, caracterizat printr-un infiltrat dens cu leucocite imature pe cale de proliferare. Apare în principal în leucemiile acute mielomonocitare şi monoblastice şi mai rar în alte tipuri de leucoplaze (leucemie limfoidă cronică) sau alte hemopatii (plasmocitom, histocitoză X).

Aspectul clinic

Este destul de polimorf: hipertrofie difuză marginală a gingiei, localizată şi generalizată. Pot apărea zone proliferative pseudotumorale localizate. Coloraţia mucoasei poate fi normală sau roşie-violacee, lucioasă, cu tendinţă de a sângera uşor. Uneori pot fi observate zone marginale de necoză, care favorizează sângerările spontane, îngreunând considerabil igiena şi agravând astfel leziunile.

Aspect histologic. Corionul este sediul unui infiltrat celular cu leucocite imature specifice tipului de leucemie în cauză. Se observă capilare trombozate, iar epiteliul edemaţiat poate prezenta zone necrozate.

Tratamentul are ca obiectiv înlăturarea spinelor iritative locale, menţinerea unei igiene riguroase şi prevenirea suprainfectărilor.

HIPERPLAZIA GINGIVALĂ DIN AVITAMINOZA C (SCORBUT)

În epoca actuală este o afecţiune rară. Deficitul acut de vitamina C produce alterări severe ale ţesutului conjunctiv datorită imposibilităţii unei sinteze

normale a colagenului. Ţesuturile sunt edemaţiate, friabile, cu tendinţa de sângerări spontane. Leziunile tisulare gingivale sunt agravate de prezenţa unor spine iritative locale, a lipsei de igienă şi a plăcii bacteriene.

Aspect clinic

Se observă o hiperplazie gingivală neregulată cu numeroase papile turgescente mărite mult ca volum. Ţesuturile sunt moi, friabile, de culoare roşie-violacee, sângerează cu uşurinţă spontan şi la cele mai mici traume mecanice. Se pot observa zone de necroză tisulară.

Histologic se observă scăderea fasciculelor de colagen şi a numărului de fibroblaşti, edem intratisular, infiltrat inflamator cronic, capilare trombozate şi extravazări sangvine.

Tratamentul urmăreşte corectarea deficitului vitaminic şi măsuri de igienă locală.

HIPERPLAZII GINGIVALE TUMORALE

Gingia, ca şi alte zone ale cavităţii bucale, poate fi sediul de apariţie a diferitelor tumori, atât benigne, cât şi maligne, specifice tipologiei lor histologice. Tumorile respective îşi au originea în numeroasele structuri histologice ce alcătuiesc gingiile şi procesul alveolar: os, ţesut epitelial, vase, nervi etc.

Există anumite tumori care au ca sediu de localizare mai frecvent gingia, altele specifice numai gingiei (de exemplu: melanomul malign sau epulisul-granulomul periferic cu celule gigante).

Deseori aceste tumori debutează sub forma unor hiperplazii gingivale atipice, iniţial greu de diagnosticat clinic. Ulterior, pe măsura dezvoltării, ele îşi definesc trăsăturile clinice caracteristice.

Varietatea lor, tipul histologic, evoluţia lor ulterioară impun abordarea cu atenţie a oricărui proces gingival pentru aplicarea celui mai potrivit tratament.

Întrucât descrierea şi tratamentul lor ţin de patologia chirurgicală ne vom rezuma la enumerarea lor:

Tumori benigne

- fibromul, papilomul, granulomul periferic cu celule gigante (epulis), granulomul central ce celule gigante, chistul gingival, hemangiomul, nevii, leucoplazia.

Tumori maligne

- carcinomul, melanomul malign, sarcomul, sarcomul Kaposi.

HIPERPLAZII GINGIVALE RARE

Sunt produse de localizări gingivale ale unor maladii rare, unele locale, altele generale cu manifestări bucale. Dintre acestea putem enumera: Granulomatoza Wegener, maladia Cowden (sindromul hamartoamelor multiple), Acanthosis Nigricans, mucicoza focală, amiloidoza etc.

LEZIUNILE PIGMENTARE ALE CAVITĂȚII BUCALE

De fapt nu tot ce sunt pigmentații ale cavității bucale sunt leziuni. O parte din ele pigmentări „normale" sau fiziologice care vor fi descrise tot în acest capitol. O altă parte sunt leziunile sau malformațiile vasculare cu colorație specifică și nu pot fi considerate leziuni pigmentare.

DATE DE FIZIOLOGIE A MELANOGENEZEI

A. Melanocitele

Sunt celule producătoare de melanină comune pielii și mucoaselor, cu rol în sinteza și eliberarea acestui pigment fiziologic. Melanina are rol de a proteja pielea împotriva radiațiilor din mediul ambiant, iar depunerea ei se face proporțional cu nivelul acestora. Melanocitele își au originea embriologică în crestele neurale. De aici migrează la nivelul tegumentului și al mucoaselor, unde se cantonează în stratul bazal.

Melanocitele sunt celule dendritice cu multe prelungiri cu citoplasmă clară. Nu prezintă nici desmozomi, nici tonofilamente intracitoplamatice. Prezintă la nivelul citoplasmei niște organe specifice de formă granulară, melanozomii, care conțin melanină.

Prelungirile melanocitelor se întind de-a lungul membranei bazale și printre keratinocite, formând aproape o rețea la acest nivel. La nivelul mucoasei bucale melanocitele se află în număr mai redus, iar producția de pigment mai redusă (fig. 31).

B. Melanogeneza

Are loc la nivelul citoplasmei și cuprinde mai multe etape:

1. Sinteza componentelor melanozomilor:

Melanina se sintetizează din tirozidă sub acțiunea tirozinazei, enzimă sintetizată la nivelul melanocitelor. Concomitent are loc sinteza matricei melanozomilor, formarea melanozomilor și încărcarea lor cu melanină. Granulele astfel formate sunt apoi transportate de-a lungul prelungirilor celulare spre periferia celulei și exocitate.

2. Transferul melanozomilor spre celulele învecinate

Melanozomii nu sunt reținuți la nivelul celulei, ci transportați și eliminați în

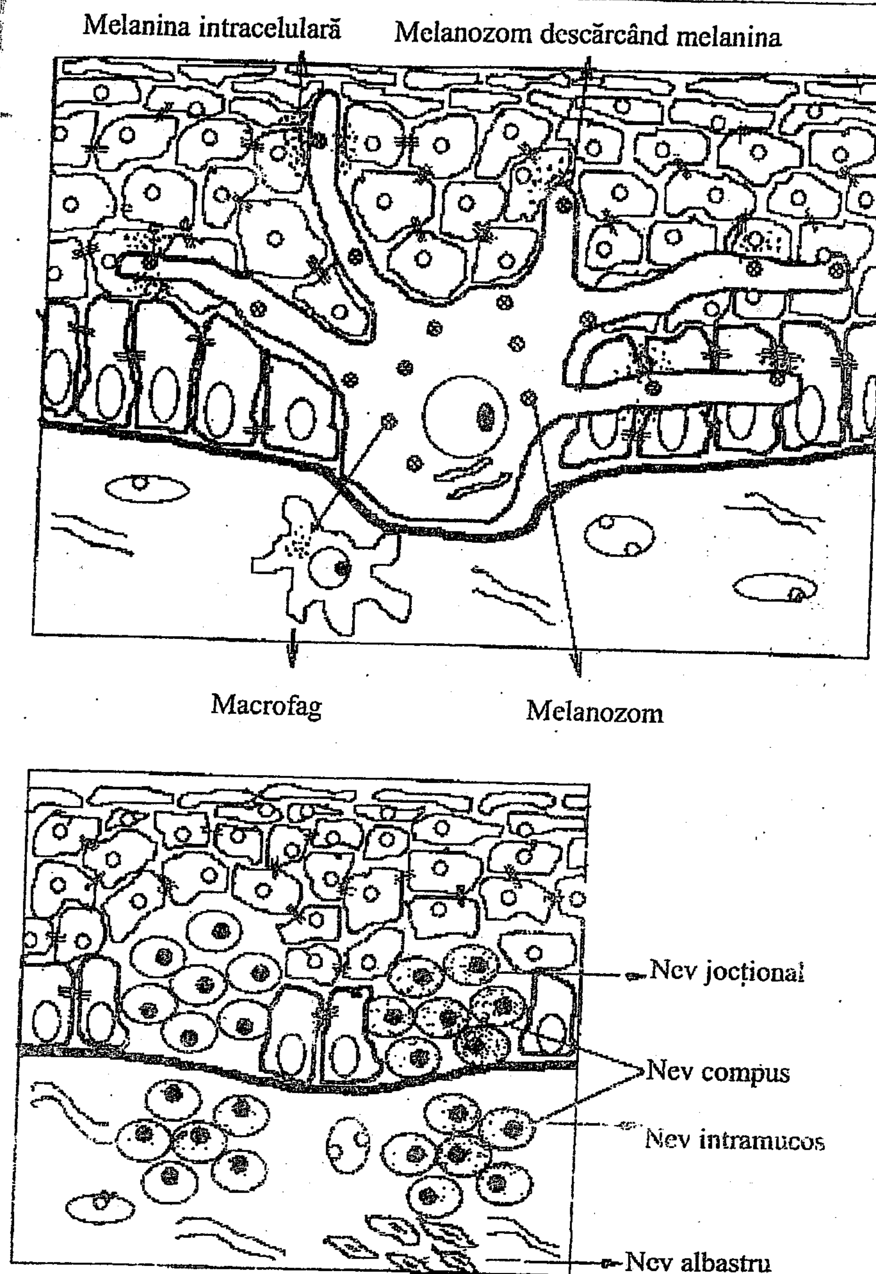


Fig. 32 Celulele pigmentare ale epiteliului

afara ei, unde sunt transferaţi keratinocitelor şi uneori macrofagelor (melanofage).

3. Degradarea melanozomilor se face la nivelul keratinocitelor, unde se eliberează astfel şi melanina.

4. Eliberarea melaninei se face o dată cu exfolierea celulelor epiteliale sau epidermice sau se poate face pe cale limfatică.

C. Controlul melanogenezei

Numărul de unităţi funcţionale de melanogeneză (melanocit + celule aferente) este aproximativ acelaşi la toţi indivizii, independent de rasă. Deosebirile de pigmentaţie sunt date de o serie de factori ce controlează această funcţie:

Factori genetici: ce acţionează asupra melanoblastelor, melanocitelor şi keratinocitelor.

Factori umorali: ACTH, estrogeni etc.

Acţiunea razelor: UVA şi UVB

D. Celule nevice

Sunt celule înrudite cu melanocitele situate în corionul pielii şi mucoaselor. Au formă ovală, nu au prelungiri şi au tendinţa să se grupeze în „cuiburi". Pot fi întâlnite şi în zona membranei bazale sau a stratului bazal. Posedă acelaşi aparat enzimatic, capabil de sinteza melaninei şi pot da naştere la formaţiuni benigne (nevi) sau maligne (melanoame).

ATITUDINEA ÎN FAŢA LEZIUNILOR PIGMENTARE A MUCOASEI BUCALE

Datorită faptului că o serie de leziuni pigmentare ale mucoasei bucale pot avea un prognostic foarte grav, etapele de diagnostic şi tratament în asemenea situaţii trebuie să fie deosebit de exacte.

• **Interogatoriul sau anamneza:** trebuie să precizeze starea pacientului, terenul şi maladiile asociate care pot duce la pigmentări ale pacientului (ex. maladia Addison) sau ocupaţiile care pot predispune la pigmentări (mediu cu plumb, bismut etc.). De asemenea interogatoriul trebuie să elimine petele nepigmentare ale mucoasei bucale legate de ingestia de substanţe, tratamente stomatologice etc.

• **Examen clinic**

Va pune în evidenţă:

- pigmentări extraorale (piele, ale mucoasei)
- prezenţa unor formaţiuni vasculare colorate (varice sublinguale, angioame capilare, angiomatoze) care dispar la presiune cu o lamă de microscop
- prezenţa peteşiilor sau echimozelor de origini variate.

Descrierea leziunilor va trebui să consemneze:

- sediul, dimensiunea
- leziuni unice sau multiple
- leziuni bine circumscrise sau difuze
- aspect: maculă, papulă, placard (confluenţă), ulcerate sau nu
- culoarea:
  - omogenă sau nu
  - neagră, brună, cenuşie, violacee, albăstruie

CLASIFICAREA LEZIUNILOR PIGMENTARE ALE CAVITĂŢII BUCALE

I. PIGEMNĂRI MELANOZICE

1. Pigmentări ne-neopalzice:

- pigemntări rasiale
- efelide (pistrui)
- pigmentarea fumătorilor
- macule melanozice orale
- sindromul Peutz-Jegers
- maladia Addison
- pigmentări de origine medicamentoasă

2. Pigmentări neoplazice:

a. Benigne:

- nevi pigmentari
- nevi albaştri

b. Maligne:

- melanomul „in situ"
- melanomul malign

II. PIGMENTĂRI NE-MELANOZOICE

1. Endogene:

- pigmentări cu hemosiderină
- pigmentări cu bilirubină

2. Exogene:

a. pigmentări metalice sistemice (plumb, magneziu, bismut, argint)

b. pigmentări metalice locale (Amalgam, aliaje de punţi, grafit, cerneală. altele)

c. pigmentări traumatice

PIGMENTAȚII MELANOZICE NE-NEOPLAZICE

1. Pigmentația rasială

Este o pigmentație fiziologică care interesează ambele sexe, indiferent de vârstă. Poate apărea oriunde în cavitatea bucală, deși mai interesate sunt gingiile.

Histopatologie

Histologic nu se constată creșterea numărului de melanocite, ci mai curând o creștere a activității acestora. Melanina se găsește la nivelul celulelor stratului bazal și a macrofagelor din corion.

Diagnostic diferențial

Se face cu pigmentația melanică a fumătorilor, boala Addison, sindromul Peutz-Jeghers sau pete melanice.

2. Pigmentația postinflamatorie

Este un tip aparte de pigmentație fiziologică, care apare ca o consecință a unor afecțiuni inflamatorii de lungă durată cum este lichenul plan (lichen nigricans).

Clinic se constată arii difuze de pigmentație brună intricate cu leziuni de lichen plan (atrofice sau keratozice). Apar în special la nivelul mucoasei jugale, dar nu obligatoriu simetric.

Se datorează probabil unei hiperproducții de citokine ce stimulează melanogeneza locală.

Histologic. Trăsăturile sunt caracteristice pentru lichenul plan, cu prezența de pigment la nivelul celulelor bazale sau a macrofagelor din infiltratul inflamator (melanofagele).

3. Pigmentările melanice ale fumătorilor

Se datorează se pare unor componente rezultate din arderea tutunului care stimulează melanogeneza.

Clinic - apar zone pigmentare localizate la nivelul procesului alveolar frontal, cu aspect nespecific, cu contur difuz.

Leziuni asemănătoare au fost descrise la nivelul mucoasei jugale și palatului la fumători de pipă.

Intensitatea leziunilor este dată de durata și cantitatea de tutun folosită. Pot dispărea după abandonarea fumatului.

Histologic

Leziunea este asemănătoare cu cea din pigmentația rasială. Ea pune în evidență o supraîncărcare cu melanină a celulelor bazale.

4. Efelidele (pistruii)

Sunt mici macule brune sun 5mm diametru ce pot apărea pe piele și rareori pe mucoasă. Se închid la culoare la expunerea la soare. Atunci când efelid apar în număr foarte mare perioral, la nivelul roșului de buză și la nive mucoasei, avem de-a face cu sindromul Peutz-Jeghers.

Acesta este o genodermatoză transmisă autozomal dominant, caracteriz prin prezența acestor macule pigmentare, asociate cu polipoza intestinală.

Polipoza nu prezintă potențial de malignizare și este cantonată în special nivelul intestinului subțire. Poate produce uneori tulburări digestive: diaree sângerări.

Histologic se constată o creștere a numărului de melanofage din corio papilar și a melanocitelor, creșterea sintezei de melanină asociată cu incontinența pigmentară.

5. Pigmentările din boala Addison (insuficiența corticosuprarenală)

datorită reducerii secreției de cortizon, se perturbă mecanismul feet-back axului hipofizo-cortico-suprarenal, având ca rezultat creșterea secreției ACTH și de MSH (hormon melanocito-stimulator).

Producerea de MSH în exces duce la stimularea melanocitelor, având rezultat o pigmentare difuză a pielii, apariția de efelide și de pete pigmentare nivelul mucoasei bucale. Bolnavii acuză în paralel adinamic, pierderi greutate, grețuri, vărsături și hipotensiune.

6. Macule melanozice orale

Sunt pete pigmentare idiopatice sau în cadrul altor afecțiuni (sindrom Peutz-Jeghers, boala Addison). Se prezintă sub forma unor macule pigmenta bine determinate, cu diametru între 5-10mm, în număr variabil.

Sediul poate fi pe buze, gingii, palat, obraji.

Histologic leziunile se caracterizează printr-un număr de melanocite ca prezintă o sinteză crescută de melanină, pigmentare crescută a celulelor bazal melanofage în corion.

Leziunile nu prezintă risc de malignizare și nu necesită tratament.

7. Pigmentările de origine medicamentoasă

Se prezintă ca pigmentări bucale difuze, produse uneori de tratamente c antimalarice de sinteză, săruri de aur, AZT, citostatice, ACTH, chinidină etc.

PIGMENTAȚII MELANICE NEOPLAZICE

1. Benigne: nevii

Nevii sunt leziuni pigmentare în general bine determinate, produse de aglomeră de celule nevice, celule aproape identice cu melanocitele, dar fără prelungiri.

Originea celulelor nevice nu este bine cunoscută. Se pare că derivă tot di

crestele neurale, migrează și se cantonează în derm sau submucoasă.

Aspect clinic

Sunt leziuni papulare, observate frecvent pe piele, mai rar în cavitatea bucală. Leziunile bucale se prezintă ca papule reliefate sau plane, rareori peste 5mm diametru, de culoare brună sau negricioasă. Cel mai frecvent apar pe palatul dur, mucoasa labială, gingie, roșul de buză.

Aspect histologic

Pot fi observate aglomerări de celule nevice, care pot prezenta următoarele localizări:

- în epiteliu la joncțiunea cu corionul (nevi joncționali)
- în corion (nevi intraepiteliali) - sunt cel mai frecvent întâlniți în cavitatea bucală
- combinații între cele două tipuri de mai sus (nevi compuși).
- nevi albaștri formați din celule fuziforme grupate în aglomerări situate în corionul profund.

Malignizarea

La nivelul pielii nevii se malignizează rareori. Aceste malignizări apar în special la nevii joncționali. La nivelul mucoasei se presupune că evenimentele au același curs.

Diagnosticul diferențial

Se face cu:

- formațiuni vasculare; hematoame; peteșii intramucoase, hemangioame.
- sarcomul Kaposi în faze de debut
- pete melanice idiopatice sau de alte cauze
- melanoamele

Tratament

Datorită riscului major de a fi confundați cu un melanom incipient, se indică extirparea chirurgicală în limita de siguranță a nevilor intrabucali. Acest lucru este în general ușor din punct de vedere tehnic datorită dimensiunilor lor reduse.

2. Maligne: melanomul

Origine

Melanoamele sunt tumori maligne ce pot proveni atât din transformarea malignă a melanocitelor, cât și a celulelor nevice.

Factorul care favorizează aceste transformări la nivelul pielii sunt: razele UV, traumatismele, leziunile asociate.

La nivelul mucoasei bucale singurul factor predispozant recunoscut este existența anterioară a unei melanoze. uneori aceste leziuni sunt de fapt melanoame cu extindere în suprafață.

În prezent este binecunoscut faptul că anumite melanoame ale pielii sau mucoasei pot prezenta o fază inițială de extindere în suprafață, de-a lungul joncțiunii epitelio-conjunctive, înainte de a porni către o fază invazivă netă.

Aspectul clinic

Melanomul este o tumoră malignă rară la nivelul cavității bucale. În 70% din cazuri nu este precedat de leziuni pigmentare. Apare în general la persoane peste 50 de ani fără predilecție de sex.

Localizare în ordinea interesării este: palatul dur și gingii, buze și mucoasa jugală.

Colorația este variabilă: maronie, neagră albăstruie, roșiatică sau combinații ale acestora. Marginile sunt neregulate, iar leziunea nu este simetrică.

Aspectul este de pată pigmentară sau noduli unici sau multipli formând placarde cu aspect boselat, uneori ulcerate. Distruge osul subiacent.

Formele de debut prezintă un aspect nespecific, fie ca un nev, o pată melanică sau pigmentație tabacică. Histologic leziunea poate fi precedată de un melanom in situ. Din punct de vedere al tiparului de creștere, melanomul îmbracă mai multe forme: forma nodulară și forma plană.

• Melanomul nodular

Se prezintă ca pete sau placarde pigmentare reliefate la nivelul mucoasei. tiparul său de creștere este spre exterior cât și spre straturile profunde (tipar de creștere vertical). Este o formă invazivă de melanom, care metastazează precoce , având în consecință un prognostic foarte rezervat.

• Melanomul cu extindere în suprafață

Forma sa de debut este tot o pată pigmentară mai mult sau mai puțin reliefată care tinde să se extindă centrifug. Crește predominant în suprafață, dând naștere unei pigmentări ușor reliefate, cu contur neregulat, dar bine definit. Această creștere se face lent, leziunea microscopică propagându-se de-a lungul joncțiunii epitelio-conjunctive. După un număr de ani leziunea își accelerează ritmul de creștere și capătă o tendință de extindere atât spre suprafață cât și spre profunzime.

Prognosticul acestei forme de melanom este mai bun, iar tratamentul mai eficient când leziunea este surprinsă în faza de extindere radială.

Diagnosticul diferențial

În fazele inițiale melanomul prezintă un aspect surprinzător de benign. El poate fi confundat cu: petele melanozice, pigmentație rasială, nevii sau tatuajele datorate amalgamului. Pigmentațiile de cauză sistemică sau hormonală pot fi departajate încă în urma anamnezei.

Tratament și prognostic

Datorită marii sale malignități, melanomul oral constituie o urgență diagnostică în patologia mucoasei bucale. Formele bucale prezintă o mai mare

agresivitate, capacitatea de metastazare și de recidivă decât melanoamele cutanate.

Tratamentul constă în excizie chirurgicală largă în limite maxime de siguranță oncologică. Rezultatele tratamentului depind de faza în care a fost depistat, de profunzimea tumorii și de forma ei histologică. La mijloacele terapeutice se mai întrebuințează chimio- și radioterapia.

Rata de supraviețuire postoperatorie după 5 ani este de circa 20% în comparație cu 65% cât este rata de supraviețuire postterapeutică a melanoamelor cutanate.

PIGMENTAȚII NEMELANOZICE

1. De cauză endogenă

Sunt pigmentări rezultate din depozitarea în țesuturi a unor produși metabolici rezultați în exces în urma unui proces patologic.

a. Pigmentația icterică (cu bilirubină)

Este o pigmentație difuză a pielii și mucoaselor de culoare galben-verzuie care apare la bilirubinemie persistentă de peste 1,5 mg/100 ml. Această pigmentație este caracteristică icterelor de diferite origini sau se datorează unei metabolizări excesive a hemoglobinei. Mucoasa bucală prezintă o tentă galben-verzuie în special la nivelul zonelor jugale și a palatului moale. Aceste modificări sunt vizibile la nivelul conjunctivei oculare. Pigmentările dispar o dată cu trecerea fazei icterice.

b. Pigmentația cu hemosiderină (hemochromatoză)

Este o afecțiune cronică rară caracterizată prin depunerea de fier în țesuturi, urmată de fibroză și insuficiență funcțională a organelor interesate. Etiologia afecțiunii este idiopatică sau apare în urma transfuzii sangvine repetate. Se însoțește de tulburări hepatice, cardiace și de diabet. Pigmentări ale mucoasei bucale apar în 15-20% din cazuri. Ele se prezintă fie ca pigmentări, fie ca depozite cenușii-albăstrui cu dispoziție nespecifică.

2. De cauză exogenă

În această categorie sunt cuprinse pigmentațiile produse de substanțe străine organismului (în general metale), ajunse la nivelul mucoasei, fie pe cale generală, sistemică, fie prin contact direct.

a. Pigmentațiile de origine sistemică

În această categorie sunt cuprinse pigmentațiile bucale datorate depunerii în mucoasă a unor metale (argint, mercur, plumb, bismut). Depozitele apar fie în cazul folosirii în scop terapeutic a unor derivați ai acestor metal fie în cazul intoxicațiilor cronice de alte origini (praf, vapori, săruri ale acestor metale).

În prezent aceste manifestări au devenit foarte rare datorită restrângerii considerabile a acestor mijloace terapeutice. În prezent depuneri de metale la

nivelul mucoasei mai pot fi întâlnite la persoane ce lucrează în medii cu no: (vapori sau săruri ale acestor metale), în industrie, laborator sau mincrit.

Metalele respective, pătrunse în circulație se pot depozita, fie în piele, fie nivelul gingiei sau mucoasei. La nivelul gingiei se observă depozite lineare d a lungul festonului gingival sub forma unui lizereu de culoare cenușie s: negricioasă uneori cu nuanțe albăstrui.

Aceste depozite apar în special în cazul existenței unei inflamații gingiva datorită vaso-dilatației și permeabilității capilare crescute care facilitea: difuzarea sărurilor metalice spre țesuturi. Colorația apărută este rezultat reacției acestor săruri cu hidrogenul sulfurat în zonele inflamatorii. Pigmentaț metalică este rar întâlnită la nivelul unor gingii neinflamate, normale, chiar persoane expuse la aceste noxe.

Bismutul frecvent folosit în trecut pentru tratamentul sifilisului dădea naște unui lizereu gingival de culoare cenușie-albăstruie. În plus mai puteau fi observa: zone pigmentare circumscrise la nivelul limbii, mucoasei jugale sau buzelor.

Mercurul. Simptomele generale ale intoxicației cu mercur sunt diare cefalee, insomnie și tremor. Bolnavii se plâng de gust metalic și senzație d arsură difuză. Depozitele gingivale sunt asemănătoare cu cele produse d bismut. În intoxicațiile severe pot apărea și parodontopatii pe fond de igien bucală defectoasă.

Argintul poate da pigmentații la nivelul pielii sau mucoaselor und distribuția este relativ uniformă. Concomitent pot fi observate și depunc caracteristice la nivelul gingiei.

Plumbul. Poate genera intoxicații generale (saturnism) la persoanele c lucrează în mediul cu plumb (turnătorii, mine, prelucrare, manipulare etc.) Semnele generale sunt paloare, slăbiciune, episoade diareice și nevrită perifer considerată tipică. La nivelul gingiei apare lizereu de culoare cenușie car împreună cu semnele generale ușurează diagnosticul.

Aurul. Folosit în tratament poliartritei reumatoide poate da naștere l intoxicații caracteristice prin: leucopenie, trombopenie, sindrom purpuric c apariția unor peteșii sau ulcerații la nivelul mucoasei. Ocazional poate f observat și lizereu gingival de culoare albăstruie sau violacee.

b. Pigmentări prin acțiunea directă asupra mucoasei a diferitelor substanțe (metale, grafit, tatuaje, coloranți etc.).

Aceste pigmentări iau naștere prin pătrunderea directă a acestor materiale sau substanțe în țesuturi.

Dintre aceste tipuri de pigmentări cele mai întâlnite sunt:

- pigmentarea (tatuajul) datorită amalgamului; se prezintă ca mici pet cenușii-albăstrui situate la contactul mucoasei cu amalgamul (gingie, mucoasă jugală); leziunile sunt asimptomatice și pot fi ușor confundate cu nevii pigmentari;

- pigmentări la contactul cu punțile sau coroanele dentare; se prezintă fie sub forma unui lizereu la colet sau în locul unde punțile întâlnesc gingia, fie sub forma unor pete pe mucoasa jugală la locul de contact cu coroanele sau punțile. Zonele pigmentare prezintă în general o colorație cenușie-albăstruie, care uneori nu dispare chiar după înlăturarea microprotezelor.
- tatuaje accidentale prin pătrunderea în mucoasă a unor particule colorate: pilitură metalică, cauciuc, grafit, cerneală etc., antrenate fie de freze, turbină sau alte instrumente.

MANIFESTĂRI BUCALE ÎN HEMOPATII

Cunoașterea acestor manifestări, importantă pentru medicul stomatolog poate fi privită sub două aspecte.

1. ***Aceste leziuni pot fi primele manifestări ale unor afecțiuni hematologice,*** ce pot preceda cu un interval oarecare de timp manifestările generale. De exemplu senzația de usturime a limbii poate fi primul semn al unei anemii. O sângerare masivă la căderea unui dinte temporar poate fi primul semn al unei hemofilii. Trebuie subliniat faptul că ***aceste manifestări timpurii nu au un caracter specific.*** Ele trebuie să constituie pentru medicul stomatolog un semnal care în contextul și a altor tulburări generale să declanșeze investigații mai aprofundate pentru precizarea diagnosticului. Acest lucru cu atât mai mult cu cât diagnosticul exact al unei hemopatii nu se pune niciodată pe baze clinice, ci în urma unor investigații amănunțite, într-un serviciu de hematologie.

2. ***Medicul stomatolog poate fi solicitat să asigure tratamentul simptomatic al acestor manifestări bucale.*** Astfel spus el va fi pus în situația de a cunoaște și trata aceste leziuni în faza de stare a acestor boli, în colaborare cu medicul hematolog sau ca și consultant la un serviciu de specialitate.

Dintre numeroasele boli ale sângelui, numai unele pot prezenta manifestări bucale; aceste manifestări nu sunt specifice pentru fiecare acțiune în parte.

Leziunile întâlnite pot fi comune mai multor boli din cadrul aceluiași grup. Din aceste motive ele pot fi grupate în trei diviziuni mari: manifestări bucale ale hemopatiilor seriei albe, manifestări ale serie roșii și în fine manifestări hemoragice, produse de afecțiuni ale plachetelor sangvine.

AFECȚIUNILE SERIEI ALBE SANGVINE

• **Leucopenia**

Prin leucopenie se definesc stări patologice în care numărul limfocitelor scade sub 4000 de celule pe mmc. Această scădere poate apărea când hematogeneza este afectată global, dând naștere unei pancitopenii ca parte a unei anemii aplastice sau poate interesa numai polimorfonuclearele neutrofile situație patologică denumită agranulocitoză.

• **Agranulocitoza**

Formă mai frecvent întâlnită a leucopeniei poate debuta la nivelul cavității bucale sau se poate însoți de astfel de leziuni.

Etiologie

Infecțiile bacteriene sau virale severe întâlnite în special la copii.

Hipersensibilitatea la medicamente poate produce uneori agranulocitoză severă. Există numeroase medicamente care pot produce astfel de reacții: sulfamide, cloramfenicolul, fenilbutazona, barbituricele, săruri de aur etc.

Substanțe toxice: benzenul, antagoniștii de acid folic sunt toxice, medulare directe.

Radiațiile ionizante terapeutice sau accidentale pot produce aplazii medulare de intensitate variabilă.

Alte cauze: LED, neutropenia ciclică, maladia Gaucher etc.

Manifestări clinice

Debutul poate fi brusc cu stare generală alterată, febră, curbătură, semne asemănătoare unei infecții buco-faringiene acute. Gravitatea stării generale este proporțională cu gradul de diminuare a granulocitelor circulante.

La nivelul cavității bucale după o fază eritematoasă trecătoare, apar leziuni ulcerative acute cantonate la nivelul istmului faringian amintind de o angina Vincent sau o angina difterică. Ulcerațiile se extind treptat și spre zonele anterioare ale gurii: mucoasa jugală, buze, gingii. Ulcerațiile prezintă un aspect necrotic, mai mult sau mai puțin întins, multiple foarte dureroase. Pacienții prezintă tulburări funcționale importante: durere, tulburări de alimentație, disfagie, halenă fetidă. Scăderea bruscă a PMN circulante și infecții bacteriene acute datorită lipsei locale de apărare sunt cauzele acestor leziuni ulcerative.

În contrast cu starea gravă generală și locală nu se constată adenopatii regionale importante, nici hepato-spleno megalie.

Hemograma pune în evidență agranulocitoza severă. Evoluția poate fi rapidă spre exitus, în lipsa unui tratament de urgență.

Tratamentul

Impune descoperirea rapidă a cauzei declanșatoare și suprimarea ei atunci când este posibil. Se impune antibioterapia de urgență pe cale generală, transfuziile de sânge izogrup, corticoterapia și igienizarea bucală energică.

O formă particulară de agranulocitoză mai puțin gravă este:

• **Neutropenia ciclică**

Este o afecțiune caracteristică prin scăderi periodice ale numărului de globule albe sub 1000 și a neutrofilelor aproape de 0 în cursul unui puseu. Durata unei astfel de crize este de 14-28 de zile.

Puncția medulară în ziua crizei pune în evidență un blocaj al maturării granulocitelor. Se presupune că concomitent ar avea loc și o distrugere a PMN circulante.

Afecțiunea se însoțește de erupții ulcerative bucale asemănătoare aftelor; se observă ulcerații cu caracter nespecific la nivelul gingiilor, mucoasei jugale,

buzelor și limbii. Concomitent bolnavii prezintă stări febrile însoțite de infec diverse. Vindecarea clinică însoțește normalizarea tabloului hematologic.

• **Aplaziile și insuficiența medulară**

Sunt afecțiuni grave datorită distrugerii funcționale globale a măduv hematologice datorate unor cauze diverse:

- toxine
- medicamentoase/alergice
- iradieri
- post hepatită virală, TBC
- LED
- congenitale (Maladia Fanconi) observate între 4-8 ani. În afara acestor factc etiologici, o cauză foarte frecventă a aplaziei medulare sunt ***leucemiile acute.***

Alterarea celulelor sușe (mamă) din măduvă osoasă duce la o atingere seve concomitentă a celor trei linii celulare mari ce derivă din acestea și anume:

- linia albă mieloblastică dând naștere la leucopenii diferite
- linia eritoblastică dând naștere unui sindrom anemic
- linia megacarciocitară - generând un sindrom hemoragic sau purpuric.

Consecințele clinice ale acestor trei grupe mari de alterări hematologice : găsesc în cadrul leucemiilor acute sau cronice.

• **Leucemiile**

Sunt procese neoplazice apărute la nivelul organelor hematogen caracterizate printr-o proliferare enormă, anormală a celulelor seriei albe și precursorilor lor. Inevitabil în cursul afecțiunii apar în număr mare leucocitel imature în sângele circulant.

Această proliferare celulară anormală interesează toate organel hematopoetice, inclusiv cele care au avut această funcție doar în viaț embrionară: măduva osoasă, splina, ganglionii limfatici, ficatul.

Celulele leucemice ajung în sânge în cantitate impresionantă; numărul lo se situează între 50 000 - 100 000 de elemente pe mmc. După morfologia acesto elemente se clasifică astfel:

1. limfocitare
2. granulocitare (neutrofile, eozinofile, bazofile)
3. monocitare
4. megakeriocitare
5. stări patologice înrudite

- mycosis fungoides
- mielomul plasmocitar
- limfosarcomul

- R. para leucemice

Fiecare variantă menționată mai sus poate fi împărțită în: acută, subacută sau cronică.

În formele acute elementele celulare sunt mai puțin bine diferențiate, iar termenul folosit este leucemie limfoblastică, mieloblastică etc. După diferite statistici aproximativ 50% din leucemii sunt granulocitare, 40% sunt limfocitare, iar 10% sunt monocitare.

Etiologia leucemiilor este necunoscută. Sunt considerate procese neoplazice, deși există unele dovezi în favoarea unei etiologii virale.

Au mai fost incriminate în etiologia leucozelor: expunerea la radiații, la substanțe chimice, precum și unele predispoziții genetice.

Incidență. Leucemiile pot fi observate la orice vârstă afectând în egală măsură ambele sexe. Incidența lor este în creștere. Totuși diagnosticul precoce și perfecționarea mijloacelor terapeutice au crescut rata de supraviețuire a bolnavilor în ultimii ani.

Histopatologie

Modificarea histopatologică fundamentală în orice tip de leucemie este o proliferare masivă a celulelor din grupul mieloid, limfoid sau monocitar sau a celulelor sușe primitive medulare. Această proliferare este însoțită de prezența uni număr mare de astfel de celule în diferite țesuturi sau organe, precum și sânge. Dintre țesuturile afectate de acest proces se pot enumera și diferitele țesuturi ale cavității bucale.

Manifestări la nivelul sferei buco-maxilo-faciale

Aceste manifestări pot constitui de foarte multe ori primele semne ale bolii, fiind urmate ulterior de alte semne generale. Manifestările bucale pot coexista pe tot parcursul bolii, producând tulburări funcționale multiple bolnavilor.

A. Leziuni produse în mod direct de procesul leucemic

1. Adenopatii generalizate la nivelul grupelor ganglionare cervico-faciale.

2. Tumefacțiile parotidiene datorate infiltratelor leucemice greu de diferențiat de adenopatiile intraglandulare.

3. Odontalgii leucemice în anumite cazuri algiile dentare fără o cauză aparte se datorează infiltratelor leucemice de la nivelul pulpei dentare.

4. Hipertrofii gingivale caracterizate prin tumefacții importante, generalizate ale ambelor versante gingivale și papilelor interdentare. Aceste tumefacții sunt la început nedureroase, prezintă o consistență fermă, iar mucoasa acoperitoare este de colorație normală. Uneori tumefacțiile pot acoperi aproape complet coroanele dentare. Tumefacțiile gingivale se datorează infiltratelor masive cu celule leucemice a corionului mucoasei gingivale.

5. Ulcerații necrotice, cu caracter hemoragic se pot suprapune peste hiperplaziile gingivale deja existente. Noi zone ale mucoasei bucale pot fi interesate treptat de leziuni variate, de la simple peteșii, zone hemoragice până la ulcerații necrozante profunde. Toate aceste distrugeri tisulare se datorează neutropeniei ce survine în evoluția leucemiilor, ca urmare a aplaziei medulare ce complică afecțiunea propriu-zisă. Scăderea drastică a PMN circulante permite exacerbări ale activității florei microbiene bucale care produce aceste ulcerații. Uneori la nivelul gingiei se produc microinfarctizări pe circulația papilară datorită infiltratului leucemic dens. Leziunile menționate mai sus se pot suprainfecta fapt ce agravează tabloul clinic.

B. Leziuni produse în mod indirect de procesul leucemic

Proliferarea celulară enormă produce un număr uriaș de celule imature, incapabile să-și exercite funcțiile. Concomitent avem de a face cu un proces de ***aplazie medulară gravă*** care se reflectă pe cele trei mari linii celulare produse la acest nivel: linia albă, linia roșie și trombocite. În consecință într-un proces leucemic asistăm și la consecințele perturbării funcțiilor acestor celule. Astfel asistăm la apariția unor leziuni indirecte, care pot exista izolat sau concomitent.

1. Anemia este un simptom aproape constant, uneori poate fi intensă, producând tulburări generale ca: astenie, vertij, senzație de sufocare.

2. Trombopenia dă naștere unui sindrom hemoragic manifestat prin: gingivoragii, pete purpurice, diseminate sau grupate la nivelul mucoasei bucale: gingii, obraji, vălul palatin. Concomitent pot apărea: epistaxis, hematurii, hemoragii la nivelul S.N.C. purpura și echimoze cutanate.

3. Neutropenia - este răspunzătoare de leziunile ulcero-necrotice întinse, de la nivelul mucoasei bucale. Aceste leziuni se datorează acțiunii exacerbate a florei microbiene bucale, asupra unei mucoase lipsite de apărare. Ele sunt cu atât mai grave cu cât există mai multe focare de infecție la nivelul cavității bucale: pungi parodontale, resturi radiculare, granuloame. Asanarea acestor focare în plin puseu acut leucemic este foarte problematică, datorită pericolului unor hemoragii mari post extracționale și a riscului unor infecții grave a plăgilor post operatorii. De aceea aceste infecții trebuie temporizate până când tratamentul antileucemic specific dă primele rezultate: ameliorarea tabloului medular, creșterea numărului trombocitelor peste 100 000. Extracțiile se vor face sub o protecție masivă cu antibiotice cu o bună hematoză locală, cât mai puțin traumatizant, asociate cu o medicație antihemoragică specifică.

C. Leziunile bucale legate de terapia antileucemică

Chimioterapia efectuată în acest scop crește considerabil prognosticul de viață a bolnavilor.

Practic remisiunile de obțin cu prețul unei aplazii medulare de mai lungă sau mai scurtă durată, datorate chimioterapiei. Aceste medicamente prezintă și un efect secundar foarte neplăcut și anume inhibarea creșterii celulelor epiteliale. Consecința va fi apariția unui nou tip de ulcerații bucale independente de aplazia medulară. Ulcerațiile apărute sunt superficiale, dureroase, uneori cu caracter hemoragic. Apariția lor semnalează pragul de toxicitate atins în cadrul curelor de chimioterapie care impun modularea tratamentului, schimbarea sau întreruperea sa.

Candidozele bucale acute sau cronice pot apărea în decursul bolii. Tratamentul antifungic instituit trebuie făcu în doze mari și un timp suficient pentru a putea controla infecția. Rezultate de multe ori sunt instabile și recidivele sunt frecvente.

D. Manifestările bucale în leucemiile cronice

Leucemiile cronice prezintă un debut lent, insidios. Pacienții se plâng de slăbiciune, astenie, prurit generalizat și tendință de sângerări.

Uneori aceste sângerări gingivale cronice sunt primele semne ale bolii, ele procedând cu mult timp înainte manifestările generale. Dacă în aceste momente se efectuează un examen obișnuit de sânge se constată o creștere masivă a globulelor albe 50.000-100.000 mmc, iar puncția medulară pune în evidență modificări caracteristice. Treptat se instalează poliadenopatii generalizate.

Manifestări bucale

Deși mai puțin dramatice decât în leucemiile acute, toate manifestările bucale ale leucemiilor acute sunt prezentate și în această formă a bolii. Se va observa:

- ***hiperplazii gingivale*** prezentând mai puțină tendință spre necroză;
- ***diferitele manifestări*** hemoragice: gingivoragii, peteșii, echimoze;
- ***ulcerații ale gingivomucoasei*** cu caracter mai puțin acut.

E. Tratamentul leziunilor bucale în leucemii

Va fi făcut în colaborare de către medicul stomatolog cu medicul hematolog și vor fi adaptate diferitelor faze ale bolii.

Ulcerațiile neutropenice - fiind de origine microbiană cedează tratamentul general cu antibiotice cu spectru larg completat cu antiseptice lo (clorhexidină, eozină soluție apoasă 2%, Betadine) în apă de gură. De aseme se pot utiliza apa de gură medicamentele alcaline conținând un antiseptic, antifungic și eventual un anestezic.

De exemplu:

Rp/Apă bicarbonată 14% 500 ml
Clorhexidină (soluție diluată) 80 ml
Amfotericin B soluție - 40 ml
Xilină 1% - 10 ml
M.F. pentru apă de gură
D.S. clătiri bucale câte 1 lingură de 3-4 ori pe zi timp de 4-5 minute

Gingivita ulcero-necrotică va fi tratată asemănător. În plus se vor fa detartraje, igienizări locale, dușuri interdentare pentru înlăturarea tartrului combaterea plăcii bacteriene.

Candidozele bucale apărute pe fondul de supresie imună vor fi tratate antifungice în funcție de sensibilitatea germenilor respectivi. Se pot fol aplicații locale cu Miconazol (Daktarin) gel, sau tratament general cu Nistat Amfotericin B, Fluorconazol.

Hemoragiile gingivale ca și consecință a trombopeniei vor fi tratate pı măsuri riguroase de igienă locală (detartraj, periaj etc.). În cazul unor sângeră gingivale importante se vor aplica local pansamente parodontale (Septopac Peripack etc.) cu rol hemostatic, bureți sau rețele de fibrină (Surgicel). S recomandă bolnavilor utilizarea unor paste de dinți antiseptice (cu Clorhexidin și continuarea periajului, întrucât acumularea plăcii agravează sângerările.

Atitudinea față de focarele infecțioase dentare a fost prezentată capitolul precedent. În principal se consideră că extracțiile dentare trebu temporizate până când tratamentul bolii generale în cauză își arată prime rezultate, respectiv creșterea numărului de trombocite peste 100.000). Cu toa acestea suprimarea acestor focare nu trebuie întârziată prea mult, deoarec aplazia medulară poate reapărea și în cursul unui tratament general de întreține sau în cazul unor recăderi hemoragice inopinate.

AFECȚIUNILE SERIEI SANGVINE ROȘII

Anemiile sunt definite ca stări patologice în care cantitatea de hemoglobin susceptibilă de transportul oxigenului sangvin este scăzută. Există trei mai cauze ale anemiilor:

- hemoragie/pierderi de sânge
- hemoliza

- deficite de formare ale eritrocitelor sau a hemoglobinei

Trăsătura comună a tuturor acestor forme de anemie este paloarea observată atât la nivelul pielii cât și a mucoasei bucale.

Anemiile hipocrome sideropenice

Se datorează unui deficit de fier produs de diferite cauze:
- aportul insuficient
- tulburări de absorbție
- pierderi cronice prin hemoragii repetate.

Cel mai frecvent aceste pierderi de fier se datorează unor hemoragii digestive (hemoroizi, hernii diafragmatice, tumori ulcerate, ulcere, parazitoze, enterite hemoragice etc.). Carențele prin aport alimentar insuficient sunt rare și apar în special la populația subnutrită cronic (alcoolici, prizonieri, tarați etc.). Persoanele însărcinate, de asemenea constituie o categorie expusă la acest risc.

Manifestări bucale

Pacienții sunt palizi, iar această paloare este vizibilă la nivelul mucoasei în special *gingivale sau labiale*. Mucoasa poate prezenta un *aspect atrofic* expus ușor la eroziuni sau ulcerații.

Mucoasa limbii este deosebit de sensibilă la carențele de fier. Fața dorsală poate prezenta un aspect *atrofic depapilat* direct proporțional cu gradul de anemie. Zonele depailate apar mai frecvent la nivelul marginilor și celor 2/3 anterioare. În cazurile severe această atrofie poate fi difuză, extinsă, simulând o glosită sifilitică terțiară.

Pierderea papilelor filiforme care constituie o serioasă protecție smecanică, poate duce la *keratoze difuze*, reacționale ca răspuns la diferiți factori iritativi: mecanici, fumat, alimente acide sau condimente.

De asemenea pot apărea *eroziuni* sau *ulcerații* pe fondul de mucoasă atrofică. Pacienții pot acuza senzații de usturime, arsură, jenă dureroasă foarte asemănătoare cu cele din glosodinii. Ansamblul acestor leziuni cronice de limbă poate constitui un teren fertil apariției carcinomul de mucoasă (stare premalignă).

Sindromul Plummer-Vinson (sau Peterson Kelly)

Este o stare patologică rară în ziua de azi caracterizată prin anemie hipocromă și însoțită de trei semne clinice importante:
- glosită atrofică
- disfagie
- distrofie a unghiilor (unghii concave).

Această afecțiune frecvent întâlnită în secolul trecut la populația feminină a țărilor nordice (Suedia) este la ora actuală aproape dispărută, datorită unui program social de lungă durată de combatere a anemiei. Modificările atrofico-erozive de la nivelul faringelui și esofagului constituiau o cauză favorabilă

apariției carcinoamelor la acest nivel.

Mucoasa bucală prezintă aceleași modificări ca în cazul anemiilor așa cum au fost prezentate mai sus. Întrucât aceste modificări persistă vreme îndelungată se pot observa frecvent atrofii și keratoze ale limbii.

Disfagia se datorează leziunilor dureroase (atrofie, eroziuni) de la nivelul faringelui.

Deformările unghiilor pot fi foarte pronunțate ducând uneori până la atrofii ale întregului pat unghеal.

Tratament

Acesta se instituie în urma unui bilanț hematologic al cărui scop este decelarea cauzei lipsei de fier (aport insuficient, deficit de absorbție, pierderi cronice etc.). Este de competența medicului internist. De regulă manifestările bucale dispar în urma tratamentului cu excepția modificărilor organice (keratoze) care trebuie tratate după corectarea deficitului feric.

Anemiile megalobalstice-macrocitare

Anemia pernicioasă Addison-Biermer

Este o boală rară care apare în special la vârsta adultă după 35 de ani. Apare în special în părțile nordice ale zonei temperate din Europa și America de Nord.

Clinic

Pacienții prezintă o paloare accentuată, parestezii simetrice, persistente ale degetelor de la nivelul mâinii sau picioare, tulburări digestive, jenă epigastrică și usturimi ale limbii.

Tabloul sangvin se caracterizează printr-o reacție macrocitară normocromă a cărei cauză este considerată lipsa vitaminei B12. Alte tipuri de anemii macrocitare sunt produse de deficitele de acid folic, sprue, steatoree și prezintă un tablou clinic similar.

Manifestări bucale

Principala manifestare bucală a maladiei este **glosita Hunter.** Ea se caracterizează printr-o depapilare progresivă și o atrofie extinsă a mucoasei feței dorsale a limbii. Spre deosebire de atrofiile din anemiile feriprive, în acest caz depapilarea interesează ***în totalitate*** această zonă. Pe fondul de mucoasă atrofică se observă uneori eroziuni sau ulcerații. Limba are un aspect neted, iar mucoasa este roșie intens în special la nivelul vârfului și al marginilor. Pacienții se plâng de senzație de arsură și usturime exacerbată la alimentele acide sau condimentate. Și alte zone ale cavității bucale pot avea un aspect atrofic ocazional cu eroziuni sau ulcerații.

Glosita Hunter constituie un semn prețios, evocator pentru anemia pernicioasă. Ea se înscrie în contextul general al atrofiei generalizate a mucoasei tubului digestiv și la examenul endoscopic.

Tratament

Corectarea deficitului vitaminic constituie un tratament eficient și duce în final la dispariția modificărilor de la nivelul mucoasei bucale.

Policitemia

Este un sindrom caracterizat prin creșterea numărului de eritrocite și respectiv a hemoglobinei.

Policitemia primară este un astfel de sindrom considerat ca o manifestare neoplazică a seriei roșii sangvine, analog leucemiei. Deseori ea se poate termina ca o leucemie mieloidă. Apare în special la bărbați la vârsta de peste 40 de ani. Evoluția este lentă, de lungă durată între 10 și 20 de ani.

Clinic pacienții prezintă o colorație roșie a feței asemănătoare persoanelor care trăiesc mult timp în aer liber sau etilicilor.

Bolnavii se plâng de amețeli, slăbiciune, parestezii, translații nocturne. Pot prezenta sângerări sau episoade trombotice. Splenomegalia este o trăsătură constată. Hemograma pune în evidență creșteri ale numărului de eritocite între 8-10 milioane pe mmc.

Manifestări bucale în general prezintă o culoare roșie intensă, purpurie vizibilă în special la nivelul limbii și gingiilor. Acestea din urmă apar tumefiate, inflamate, cu tendința de sângerare ușoară. Igiena bucală este deficitară și deseori poate fi însoțită de parodontopatii.

Tratamentul general al afecțiunii este de competența medicului hematolog. Local se vor face tratamente antiinflamatorii cu metode obișnuite, control plăcii bacteriene și respectarea unei igiene riguroase.

AFECȚIUNI SANGVINE HEMORAGICE

Se datorează fie unor alterări, fie unor afecțiuni ale trombocitelor sau precursorilor lor medulari, fie perturbării secvențelor coagulării. ***La nivelul cavității bucale*** aceste tulburări se manifestă sub două aspecte:

- ***hemoragii libere (stomatoragii)*** spontane sau provocate de traume minore sau manopere chirurgicale. Pornesc în special de la nivelul gingiilor, au caracter repetate, sunt greu de stăpânit și pot da naștere la cheaguri voluminoase.

Există numeroase afecțiuni care pot produce aceste manifestări; unele afectează timpul vascular, altele timpul plachetar, iar altele tipul plasmatic al coagulării. Vom menționa pe cele mai importante.

1. Hemoragii prin alterări vasculare (sindroame purpurice)

a. Sindromul Henoch-Schonlic (purpura reumatoidă)

Apare frecvent la copii, prezintă în special manifestări peteșiale, nu prezintă gingivoragii, ceea ce le de deosebește de purpurile trombocitopenice. Leziun vasculară este o capilarită inflamatorie. Maladia prezintă mai multe form forma acută alergică și în fine forma cronică.

Depistarea și suprimarea ***focarelor dentare*** ca sursă de alergene se impu de urgență, înlăturarea lor ducând uneori la dispariția maladiei. Intervențiile vor face în colaborare cu medicul hematolog care stabilește momentul cel m potrivit în funcție de evoluția bolii și de rezultatele tratamentului.

b. Maladia Osler-Rendu (angiomatoza hemoragică, familiară)

Se manifestă prin teleangicetazii cutaneo mucoase caracteristice. Se p prezenta ca simple dilatații capilare, agioame, noduli vasculari rotunjiți de câți milimetrii diametru, de culoare roșie sau roșu-violaceu. Formațiunile dispar vitro presiune. Pot fi observate la nivelul feței dorsale a limbii, buzelor, zon jugale, gingiilor, palatului moale și faringelui.

2. Insuficiențele plachetare

Sunt ***cantitative (trombopenii)*** sau ***calitative (trombopatii)***. Su răspunzătoare de un tip de sângerare prelungit și neretragerea cheagului.

Semnele bucale sunt aceleași: peteșii și echimoze cu dispoziție și d dimensiuni variabile, asociate cu gingivoragii.

Prezența acestor semne clinice la nivelul mucoasei obligă stomatologul la extremă prudență în efectuarea manoperelor sângerări, chiar minime. Oric intervenție va fi factura doar după o constatare prealabilă cu medicul hematolog

Dintre afecțiunile incluse în această categorie putem menționa:

Trombopeniile se caracterizează prin reducerea umărului de trombocit sub 150.000; uneori pot ajunge la 40-80.000 elemente pe mmc.

Cauza trombopeniilor este variabilă:

- trombopenii idiopatice acute sau cronice
- insuficiențe, aplazie medulară de diverse origini (toxice, leucemice, maligne
- trombopenii alergice de origine medicamentoasă, de origine toxică sau îr cadrul LED. Trombopeniile severe se manifestă prin hemoragii severe dupa orice manoperă sângerândă la nivelul cavității bucale.

Trombopatiile

Pot fi:

- familiare - exemplu: maladia Glanzman
- dobândite - exemplu: în cazul cirozelor hepatice, insuficienței renale, sindroamelor mieloproliferative sau în urma tratamentului cu aspirină.

Simptomatologia bucală este aceeași ca în orice insuficiență plachetară (purpură, peteșii, echimoze, gingivoragii). Riscul hemoragic în caz de manopere sângerânde este însă mult mai mare decât la afecțiunile precedente, fapt ce contraindică orice astfel de tratament fără acordul prealabil al medicului hematolog.

GURA USCATĂ (XEROSTOMIA)

Xerostomia se definește ca fiind starea în care producția de salivă este mai mică de 0,2 ml/minut. Aceasta reprezintă mai puțin de 4% din cantitatea medie secretată pe minut de o persoană normală. Conform metodelor moderne de măsurare, cantitatea medie de salivă secretată în 24 de ore este de 600 ml. Ea cuprinde atât saliva secretată în timpul meselor, cât și în intervalul dintre acestea.

Xerostomia este o situație frecventă întâlnită în Stomatologie. Ea poate fi subiectivă, ca și o plângere a pacienților sau obiectivă, constatată de către examinator. Atunci când este obiectivă, hiposialia se datorează unor multiple cauze, atât generale cât și locale. Pentru evaluarea completă a unui astfel de situații este necesară efectuarea unui bilanț al pacientului.

Bilanțul unei xerostomii cuprinde mai multe etape:

1. Bilanțul deficitului salivar
2. Bilanțul etiologic
3. Bilanțul complicațiilor apărute

1. Bilanțul deficitului salivar

Deficitul salivar întâlnit în gura uscată poate fi:

- ***un deficit tranzitoriu*** de cauze diverse: traume, emoții puternice, stări de deshidratare, tabagism, consum excesiv de alcool, febră;

- ***un deficit permanent*** produs de o serie de alți factori, care afectează țesutul glandular

În aprecierea deficitului salivar examinatorul pornește de la ***tulburările subiective*** acuzate de pacient:

- senzație de gură uscată, lipsă a salivei, tulburări de masticație, deglutiție, fonație, ce apar în consecință;

- senzație de arsură la nivelul mucoasei, de asprime, tulburări de gust sau senzație de sensibilitate;

- senzație de uscăciune și a altor mucoase: oculară, nazală etc.

Pacienții caută să compenseze prin diverse mijloace acest deficit: clătiri cu ceaiuri, apă, chewing gum, bomboane mentolate etc.

• **Examenul obiectiv** al cavității bucale pune în evidență deficitul salivar tradus prin următoarele semne clinice:

- absența cantității constante de salivă, care stagnează, (băltește) în mod normal la nivelul planșeului;

- absența salivei la orificiile canalelor Stenon și Warthon atunci când se exprimă glandele respective;

- mucoasa bucală apare mai mult sau mai puțin uscată, roșie, cu aspect fin plicaturat;

- limba poate fi uneori depapilată, cu aspect plicaturat, lobulat;

- la inspecția cavității bucale, oglinda se lipește de mucoasa jugală.

Semnele clinice indirecte - apar datorită lipsei salivei și funcțiilor ei protectoare asupra mucoasei. Se constată o exacerbare a virulenței microbiene tradusă prin:

- candidoză cronică, cheilită angulară
- policarii
- parodontopatii/placă bacteriană
- limbă saburală sau piloasă

Chiar dacă asialia este constatată, deficitul trebuie totuși evaluat printr-o serie de teste funcționale obiective.

• **Teste funcționale**

Sunt multiple, dar din păcate nu foarte obiective. Ele pot pune în evidență deficitul salivar, nu însă și cauza acestuia.

a. Testul cu zahăr

Este cel mai simplu dintre testele funcționale, care pune în evidență scăderea secreției salivare. O bucată de zahăr cubic din comerț ținut sub limbă, trebuie să se topească în 3 minute. Persistența sa peste acest timp denotă o scădere a secreției salivare.

b. Măsurarea pH-ului intrabucal

Se face cu ajutorul unei benzi colorimetrice pentru pH aplicată pe limbă. În gurile uscate se constată un pH mai mic de 6,5 deci acid

c. Sialometria

Ea evaluează debitul salivar total în repaus sau după stimulare cu acid citric. Saliva se colectează cu ajutorul unui dispozitiv în formă de cupă de la nivelul orificiului canalului Stenon, deci din parotidă.

Testul este complicat de realizat în practică și nu este standardizat. Servește în special pentru recoltarea de salivă pentru dozări biochimice, imunologice etc.

d. Testele de stimulare a salivei

Prin ele se apreciază cantitatea totală. de salivă secretată după mestecarea fie a unei bucăți de ceară, fie a unei comprese cu tifon de dimensiuni standard, timp de 2 minute. Cantitatea de salivă astfel obținută trebuie să fie de cel puțin 2,75 g (Saxon Test - Kohler și Winter).

e. Scintigrafia cu Technețiu 99

Evaluează valoarea funcțională a glandelor salivare, cu ajutorul acestui

izotop care se concentrează selectiv la acest nivel. Mai multe studii au demonstrat existenţa unei bune corelaţii între datele scimtigramei, gradul xerostomiei şi modificările histopatologice de la nivelul glandei salivare. Testul poate aprecia de asemenea capacitatea secretorie a glandelor salivare în repaus sau după stimulare. Furnizează date privind morfologia glandelor, dar nu poate oferi informaţii privind etiologia hiposialiei. El tinde să înlocuiască în prezent clasica sialografie.

f. Sialografia

Se face radiografiind glanda salivară respectivă după injectarea intracanaliculară a unei substanţe de contrast, hidro sau liposolubile. Radiografia obţinută pune în evidenţă eventualele modificări ale canalelor sau parenchimului glandular. Testul nu este specific pentru o anumită maladie. De exemplu modificările observate în sindromul Sjögren (imaginea de „pom înflorit" sau de „împuşcătură de alice") au putut fi observate circa 20% din persoanele normale, în sialoadenitele cronice sau în alte afecţiuni ale glandelor salivare.

g. Analiza chimică şi imunochimică a salivei

Este o metodă modernă de diagnostic, dar cu rezultate încă controversate. Pe lângă aprecierea cantitativă a salivei, ea poate pune în evidenţă modificări ale unor componente (IgA, lactoferină) evocatoare pentru o anumită afecţiune.

• **Examenele complementare**

Completează bilanţul clinic al xerostomiei şi vor fi alese avându-se în vedere ipoteza etiologică din fiecare caz în parte. Astfel vor putea fi recomandate:

- examene radiografice în cazul litiazelor salivare
- examene hematologice pentru confirmarea unor hemopatii cu localizări salivare (limfom etc.).
- examene biochimice (Hepatita B, diabet)
- examene bacteriologice/virusologice pentru confirmarea unor afecţiuni infecţioase (oreion, HIV, infecţii bacteriene)
- examene psihologice-psihiatrice pentru a departaja falsele xerostomii din afecţiunile psihice
- examen anatomo-patologic al produselor obţinute prin biopsie sau puncţie
- examene imunologice pentru diagnosticul sindromul lui Sjögren.

2. Bilanţul etiologic

Bilanţul etiologic al unei guri uscate presupune uneori eforturi considerabile dat fiind marea varietate de cauze ce produc acest sindrom. Astfel de cauze pot fi rezumate după cum urmează:

- ***Pseudo xerostomii***: fond psihic, psiho somatic
- ***Xerostomii tranzitorii de origine diversă:*** frică, emoţii puternice, deshidratare, febră, tabagism, respiraţie bucală

- ***Xerostomii adevărate*** (Gură uscată cronică)
  - Medicamentoasă (neuroleptice, diuretice, antiaritmice, hipotensoare
  - Cauze inflamatorii sau obstructive: sialoze (parotidite, submaxili bacteriene sau virale
  - Radioterapie
  - Sindromul Sjögren, Sindromul Mikulicz (autoimune)
  - Boli generale GVHD, limfoame, hematopatii
  - Deficite cronice de proteine sau vitamine
  - Senescenţă: scleroză glandulară de involuţie
  - Cauze hormonale: diabet, sindrom post menopauză

Dintre toate aceste cauze cel mai frecvent întâlnite sunt hiposialiile de cau medicamentoasă, radioterapică, sindrom Sjögren, cauze inflamatorii senescenţă.

A. Medicamente sialoprive

Sunt numeroase, iar acţiunea lor este mai intensă atunci când sunt luate multă vreme sau în asociaţie. Provoacă o senzaţie de gură uscată sau modifici de gust. Sunt decelate odată cu anamneza când pacienţii ne relatează dozele durata tratamentelor respective.

Gura uscată de cauză medicamentoasă apare în special la persoanele vârstă, care deseori urmează tratamente multiple, de multă vreme. Acţiun sialoprivă a medicamentelor poate fi diminuat.

Dintre medicamente acţiunea de scădere a secreţiei salivare cea m accentuată o au psihotropele (neurolepticele, sedativele, antidepresoar hipnotice) şi diureticele. Uneori această scădere poate ajunge până la 45% d debitul salivar normal. Asocierea lor poate duce la scăderi dramatice a secreţiei, mai ales în administrarea îndelungată.

În plus faţă de medicamentele de mai sus menţionate se mai pot adăuga:
- hipotensoarele
- antihistaminicele
- antiulceroasele colinergice
- anti-Parkinsoniene

Tratamentul acestor boli constă în reducerea dozelor sau înlocuirea cu al medicamente.

B. Radioterapia

Radioterapia pentru tratamentul leziunilor maligne cervico faciale poat duce la scăderi masive ale secreţiei salivare. Cu toate acestea capacitate regeneratoare a glandelor salivare face ca la circa un an de la întreruperea radioterapiei, secreţia salivară să revină aproape la normal. În prezent metodel radioterapeutice moderne fac posibilă o acţiune ţintită a fascicolului de radiaţ cu protejarea glandelor salivare.

C. Cauzele inflamatorii

Cel mai des întâlnite sunt sialoadeninele cronice ce afectează glandele parotide şi submaxilare. Cele mai multe sunt de cauză bacteriană.

- ***Sialoza cronică bilaterală*** (Seifert 1981) este considerată o afecţiune neuro-vegetativă primară, observată în asociaţie cu diabetul, alcoolismul cronic, hepatopatii, deficite proteice cronice sau sindromul Mikulicz, ce are ca rezultat o scădere a secreţiei salivare.

- ***Infecţiile virale*** (Parotidita epidemică, oreionul) poate afecta uneori atât glandele parotide, cât şi submaxilare ducând la hiposialii tranzitorii.

D. Sindromul Sjögren (vezi capitolul anterior)

E. Involuţia senilă a parenchimului glandular poate constitui o cauză frecventă a hiposialiei la bătrâni. Ţesutul glandular este înlocuit cu ţesutul adipos sau fibros pe arii importante. Pe un teren astfel modificat, un tratament medicamentos ce scade secreţia salivară, poate avea consecinţe funcţionale importante.

3. Bilanţul complicaţiilor

Scăderea sau dispariţia secreţiei dă naştere unor multiple complicaţii atât la nivelul cavităţii bucale cât şi la nivelul întregului organism.

La nivelul mucoasei apar frecvent suprainfecţii cu Candida Albicans sau alţi gemeni, uneori în asociaţie (Streptococ, Piocianic etc.).

La nivelul dinţilor apar carii multiple ce interesează cea mai mare parte a suprafeţelor dentare, în special la nivelul proximal, datorită acumulării plăcii bacteriene.

La nivelul parodonţiului gingivită cronică, parodontopatii marginale cu diferite grade de intensitate, datorită formării în exces a plăcii bacteriene.

Tulburări funcţionale de fonaţie, masticaţie deglutiţie, precum şi de stabilitate a protezelor, helenă fetidă.

Probleme psihologice angoase, depresii.

Tratament

• Tratamentul xerostomiei este în general puţin satisfăcător. El vizează 4 direcţii importante:

• Tratamentul etiologic şi preventiv - vizează tratamentul cauzelor hiposialiilor şi va fi prioritar ori de câte ori este posibil.

• Tratamentul de stimulare a funcţiei salivare, atunci când mai există o secreţie salivară minimă.

• Tratamentul simptomatic

• Combaterea efectelor xerostomiei

Tratamentul vizează scăderea disconfortului şi usturimii locale, îmbunătăţirii fonaţiei, masticaţiei şi deglutiţiei, prevenirea complicaţiilor.

În prezent o hiposialie de grad mediu poate fi combătută printr-o serie de

mijloace simple. În unele cazuri aceste tratamente pot reduce xerostomia.

Astfel ca ***mijloace empirice*** pot fi folosite chewing-gum fără zahăr, lichide uşor acidulate îndulcite, cu diverşi edulcoranti (sorbitol, xiliton), ceai de muşeţel bicarbonatat sau supă clară.

Preparate care pot stimula secreţia salivară

O soluţie simplă ar fi următoarea: 50ml apă + 45ml glicerol + 5ml suc de lămâie. Soluţia are un efect lubrifiant şi uşor stimulativ datorită gustului acrişor; trebuie folosită însă cu discernământ în cazul existenţei dinţilor naturali datorită pericolului de demineralizare. Poate fi folosită fără restricţii la pacienţii cu dinţi artificiali.

Ascoxal - tablete solubile conţinând acid ascorbic şi precarbonat de sodiu.

Bocosept - pulbere conţine perborat de sodiu

Ambele eliberează oxigen activ ce stimulează secreţia salivară şi menţine o bună igienă bucală.

Tratamentul de stimulare a secreţiei salivare

Există o serie de medicamente cu efect stimulator asupra secreţiei salivare, produs prin două mecanisme:

- stimularea secreţiei la nivelul celular
- stimularea excreţiei salivare de la nivelul celular la nivelul ductelor.

Bineînţeles că această terapie este indicată atunci când în urma unui examen histologic se constată că mai există încă parenchim glandular funcţional sau atunci când se contează pe stimularea glandelor salivare accesorii. medicaţia propusă vizează şi tratamentul simptomatic al bolii Sjögren.

Bromhexin-ul - este un medicament mucolitic folosit în tratamentul bronşitei cronice şi al afecţiunilor obstructive pulmonare. Totodată medicamentul stimulează secreţia salivară scăzându-i în acelaşi timp vâscozitatea.

Anethol-tritiona (Sulfarlem S 25) - este indicat în tratamentul xerostomiilor de origine medicamentoasă sau post chimioterapie. Deşi rezultatele studiilor terapeutice cu acest medicament au fost variabile, procentele semnificative de ameliorare a secreţiei salivare fac ca el să fie recomandat în situaţiile menţionate mai sus.

Pilocarpina - este un alcaloid parasimpaticomimetic cu efect de stimulare a musculaturii netede şi a secreţiilor exocrine. Astfel ea stimulează secreţia gastrică, intestinală, lacrimală şi salivară. Efectul ei asupra glandelor salivare a fost pus în evidenţă printr-o serie de cercetări (Fox). Utilizarea ei a fost recomandată în special în cazul sialozelor neurohormonale, a xerostomiilor post radioterapie sau de alte origini. Rezultatele pozitive au fost obţinute şi în tratamentul hiposialiilor din sindromul Sjögren (Rhodus şi Schuh 1991). Administrarea ei se face pe cale generală sub formă de tablete, injecţii subcutanate sau sub formă de Tinctură Jaborandi. Poate prezenta o serie de

efecte secundare: senzație de căldură, transpirații și ocazional grețuri, fapt ce face ca acest tratament să fie făcut sub control medical atent.

Tratamentul simptomatic al xerostomiei

Este indicat atunci când tratamentele de stimulare ale secreției salivare sunt ineficiente.

Se face cu ajutorul ***substanțelor de salivă (salivă artificială).*** Aceste produse trebuie să înlocuiască pe cât posibil funcțiile cele mai esențiale ale salivei: protecția țesuturilor moi și dure ale cavității bucale, protecție antimicrobiană, facilitatea masticației, deglutiției și fonației.

În practică există două tipuri de substituenți de salivă:

- pe baza de carboximetilceluloză
- pe bază de mucină

Teoretic saliva artificială pe bază de mucină este de preferat din cauza că această glicoproteină conferă produsului caracteristici reologice și de protecție cele mai apropiate de salivă normală. Produsul se comercializează în atomizoare sau sprey-uri cu care pacienții își umezesc gura după necesitate.

De asemenea în cazul purtătorilor de proteză saliva artificială poate fi stocată în mici rezervoare din baza protezelor din care se eliberează treptat

Tratamentul complicațiilor hiposialici

Prevenirea infecțiilor mucoasei se realizează printr-o bună umectare a cavității bucale, folosirea unor ape de gură antiseptice, ceai de mușețel bicarbonat (1 lingură la 1l de ceai) asociate cu o bună igienă dentară sau a protezelor; concomitent se va avea în vedere o bună hidratare generală a pacienților, o dietă echilibrată în vitamine și proteine.

Prevenirea cariilor acute la pacienții dentați se va face prin mijloace uzuale de profilaxie cu Fluor. În paralel pacienții vor fi instituiți pentru o bună igienă bucală zilnică. Se vor prescrie tratamente cu mucolitice (Bisolvon, Mucidan) sau cu Bromhexin pentru fuidificarea secreției salivare.

Prevenirea parodontopatiilor se va realiza printr-o bună igienă bucală, folosirea pastelor de dinți cu clorhexidină 1% și a apelor de gură cu clorhexidină 0,1% (maxim două clătiri pe zi).

AFECȚIUNI AUTOIMUN.. ALE GLANDELOR SALIVAR..

1. SINDROMUL MICULICZ (leziunea benignă limfoepitelială

Este o afecțiune caracterizată prin tumefacția unilaterală sau bilaterală glandei parotide datorită unui infiltrat benign cu celule limfoide.

Afecțiunea s-ar datora unor anomalii imunologice; poate apărea ca atare s se asociază cu alte modificări patologice în cadrul sindromului Sjogren. De afecțiunea este în general benignă, poate prezenta uneori transformări malign

Etiologie

Etiologia afecțiunii este necunoscută. Au fost incriminate defecte geneti ale sistemului imun mediat celular care duc la o activitate excesivă a celulelor supresoare având ca rezultat o ***hiperactivitate a celulelor T.***

În același timp s-a bănuit că o alertare de natură virală (infecție latentă) antigenității normale a celulelor granulare ar antrena după sine o react autoimună mediată celular.

rezultatul acestor două posibile procese patologice este distrugerea trepta și ireversibilă a țesutului granular.

Trăsături clinice

Afecțiunea este în general rar întâlnită și interesează mai mult sexul femin de vârstă medie. Are o evoluție lentă, progresivă, asimptomatică.

Se manifestă prin tumefacție inițial unilaterală apoi bilaterală a gland parotide. Deseori ea debutează prin infecții glandulare banale, din cauza fluxul salivar redus. După rezolvarea infecției persistă tumefacția unilaterală sa bilaterală, asociată cu senzația de gură uscată.

Histopatologie

Altertările microscopice apar în jurul ductelor intralobulare și se manifest sub forma unui infiltrat cronic limfocitar. Ca urmare a alterării progresive ductelor exerctorii apare și un proces de atrofie a acinilor secretori care trepta își pierd funcționalitatea. Aceste alterări sunt proporționale cu densitatea ș implicit „agresivitatea" infiltratului inflamator.

Treptat apare un proces de metaplaziei epiteloidă (scuamoasă) a ductelor salivare având ca rezultat obliterarea lumenelor și hiperplazia celulelor ce le tapetează. Rezultatul acestui proces este transformarea fostelor structuri ale ductelor și acinilor în niște structuri reziduale numite insule epimioepiteliale.

Aceste structuri histologice alterate sunt elementele esențiale ale diagnosticului afecțiunii, împreună cu infiltratul limfocitar dens, ce ocupă spațiile ocupate de fostul țesut glandular.

În fazele avansate ale bolii apare o fibroză interstițială asociată cu degenerescența cavitară a glandei (sialoadenită cavitară observabilă pe sialografii).

Acest proces autoimun cronic conduce treptat la distrugerea țesutului glandular și la pierderea funcției secretorii.

Diagnosticul diferențial

Formele bilaterale trebuie diferențiate de sindromul Sjogren sarcoidoză, limfoame parotidiene, leucemie, diabet, abuzul cronic de alcool.

Anamneza, examenele paraclinice și în final examenul histopatologic departajează diagnosticul.

Evoluție, prognostic

Complicația majoră posibilă a afecțiunii este transformarea malignă (limfom ce celule B). Prezența unei populații celulare mononucleare în leziunile limfoepiteliale trădează tendința lor de transformare malignă.

2. SINDROMUL SJÖGREN

Este o afecțiune autoimună relativ rară, cu o simptomatologie complexă legată de alterarea concomitentă a țesutului conjunctiv din diferite aparate și organe.

Boala afectează glandele salivare, glandele lacrimale și alte glande exocrine. Poate afecta concomitent țesutul conjunctiv la nivelul sistemic, cel mai frecvet întâlnită fiind artrita reumatoidă.

a. Sindromul Sjögren primar cuprinde numai alterări ale glandelor salivare, lacrimale și ale glandelor exocrine.

b. Sindromul Sjögren secundar cuprinde pe lângă cele de mai sus și diferite tipuri de alterări de țesut conjunctiv (sau boli de colagen).

Etiologie și patologie

Cauza bolii este necunoscută. Multiplele alterări atestă complexitatea bolii. A fost pusă în evidență o hiperreactivitate a celulelor B care trădează un defect de reglare din partea celulelor T (T helper, T supresor). Rezultatul este producerea de ***multiplii autoanticorpi*** și complexe imun circulante cu efect de autoagresiune tisulară. Această alterare de reglare imună poate avea cauze genetice și/sau cauze exterioare.

Au fost puși în evidență anticorpi anti proteine HIV în sângele unor bolnavi cu Sindromul Sjögren. Acest fapt sugerează că producerea lor ar fi stimulată de către un posibil retrovirus cu structură apropiată de HIV.

De asemenea un rol etiologic încă nedovedit în geneza afecțiunii a fost pus pe seama virusului Epstein-Barr sau a citomegalovirusului.

Trăsături clinice

Boala interesează predominat sexul feminin de vârstă medie și înaintată. Raportul femei/bărbați este de 10/1.

- **Manifestările bucale**

Pacienții se plâng de gură uscată, alterări ale gustului, tulburări de deglutiție și instabilitate a protezelor. La 1/3 din cazuri poate apărea o tumefacție bilaterală a glandelor parotide (dar nu în fazele timpurii ale bolii).

În cazurile de Sindrom Sjögren primar tumefacția poate apărea la 3/4 din cazuri. Pe măsură ce boala evoluează uscăciunea gurii devine obiectivă, mucoasa apare uscată și lucioasă cu tendința de a forma pliuri fine. Limba apare depapilată, de culoare roșie, prezentând modificări tipice de limbă plicaturată (scrotală). Apar tulburări de gust din cauza alterării papilelor gustative.

70% din pacienți prezintă infecții cu Candida, iar cheilita angulară este deseori întâlnită. Pacienții prezintă infecții acute cu germeni banali ale glandelor parotide (stafilococ, streptococ, pneumococ) însoțite de semne de inflamație și adenopatie satelită.

- **Manifestări oculare**

Pacienții acuză uscăciunea ochilor, senzație de „nisip“ în ochi, jenă, usturime. Se poate asocia conjunctivită de intensitate medie.

- **Manifestări generale**

Sindromul Sjögren secundar debutează cel mai frecvent cu pusee de poliartrită reumatoidă ce afectează în special articulațiile mici (pumn, degete). Ulterior se instalează manifestări bucale și oculare caracteristice. Aproximativ 15% din pacienții cu artrită reumatoidă prezintă și sindrom Sjögren asociat.

- **Afecțiuni asociate**

Sindromul Sjögren poate apărea în 30% din cazuri de Lupus eritematos discoid și până în 70% din cazuri de ciroză biliară primară. De asemenea se mai poate asocia cu alte boli de colagen (poliartrită nodoasă, scleroză sistemică, sclerodermie etc.).

Evoluția bolii

Este către o alterare treptată a țesutului granular salivar paralel cu evoluția afecțiunilor asociate. Complicația majoră a Sindromului Sjögren primar este însă posibilă degenerare malignă, de regulă către limfoame B (între 1-6% după

diferitele statistici).

Aspect histologic

Este același ca și în cazul leziunilor limfoepiteliale benigne. Treptat țesutul glandular este înlocuit de infiltratul limfocitar ce înconjoară insule epimioepitliale. Acest tablou histologic este întâlnit la nivelul glandelor salivare mari.

Glandele salivare mici sunt interesate și ele de acest proces degenerativ. Există însă câteva deosebiri: insulele epimioepicliale apar doar rareori, iar infiltratul limfocitar prezintă zone de densitate variabilă.

Leziunile debutează prin infiltrate ***limfocitare focale*** dispuse în jurul ductelor salivare (un focar limfocitar reprezintă o aglomerare de cel puțin 50 de celule).

Paralel cu extinderea acestor focare se constată și degenerescență a acinilor din vecinătate. Treptat focarele infiltrative se extind și o conflueză, înlocuind treptat acinii glandulari. Se pot observa hialinizări perivasculare și periductale. Pe baza unor studii statistice s-a constatat că există un paralelism între procesul infiltrataiv ce cuprinde glandele salivare mari (parotidă, submaxilară) și infiltrarea glandelor salivare mici. Acest lucru este deosebit de important întrucât diagnosticul de Sindrom Sjögren se poate pune și pe baza examenului histopatologic din glandele salivare mici, procedeu mult mai ușor de executat tehnic.

Date de laborator și explorări paraclinice

Numeroasele modificări imunologice însoțesc Sindromul Sjögren; lipsa activităților celulelor T supresoare are ca efect perpetuarea hiperactivității celulelor B cu producerea de autoanticorpi, complexe imune circulante și hipergamaglobulinemie. Factorul reumatoid este prezent la 75% din bolnavi. Scăderea bruscă a nivelului IgM și factorul reumatoid crescut anterior, pot preceda debutul unui limfom.

Sialografia pune în evidență alterările ductelor salivare și dispariția treptată a acinilor glandulari. Imaginile obținute de „pom înflorit" sau de „furtună de zăpadă" rezultate din difuzarea substanței de contrast în țesuturi, sunt evocatoare pentru afecțiune.

Scintigrafia cu izotopi de Technețiu ce se fixează selectiv pe glandele salivare poate fi de folos în precizarea diagnosticului.

Scăderea fluxului salivar și modificarea componentelor salivei sunt de asemenea metode ajutătoare de diagnostic în Sindromul Sjögren, datorită caracterului lor nespecific.

Diagnosticul

Se pune pe baza coroborării datelor clinice și de laborator.

Traida clasică:

- xerostomie
- xeroftalmie
- boală reumatoidă - constituie punctul de plecare valabil în alcătui diagnosticului.

Biopsia de glande salivare mici rămâne metoda diagnostică de certitudi având în vedere paralelismul ce există între afectarea glandelor salivare mari mici în cursul sindromului Sjögren.

Prelevarea se face de la nivelul buzei inferioare unde glandele salivare m se găsesc din abundență. Se prelevă cel puțin 3-4 glande, se fixează și colorea după tehnicile uzuale. La examinarea microscopică trebuie să existe cel pu două focare periductale (definite ca mai sus) la 4mm² examinați (aproxima suprafața secționată a unei glande salivare mici).

Biopsia de parotidă este contraindicată. Ea se va efectua numai în condi de spitalizare și numai în cazul unei suspiciuni de limfom.

Diagnosticul diferențial

În Sindromul Sjögren cu parotidomegalie se va face cu:

- ***parotiditele inflamatorii*** virale și bacteriene la care debutul, evoluția semnele de inflamație și examenul microbiologic orientează de cele mai mu ori diagnosticul.
- ***adenitele intraparotidiene*** în special cele cu debut lent și periadeni difuză crează uneori probleme dificile de diagnostic diferențial. Departajarea va face pe baza istoricului, examenului clinic și investigațiile specifice laborator și paraclinice evocatoare pentru sindromul Sjögren.
- ***limfoamele*** prin debutul lent și caracterul difuz pot stimula desec sindromul Sjögren. Se însoțes de adnopatie și spenomegalie. Diagnostic definitiv se face pe baza examenului histopatologic.
- ***tumorile glandulare parotide*** (adenolimfom chistic etc.) nu se însoțesc semne generale ale sindromului Sjögren, xerostomie, xeroftalmie.
- ***alte afecțiuni sistemice*** însoțite de tumefacții ale galndelor parotid Lupusul eritematos discoid, sclerodermie, leucemii limfoide cronice. Examen clinic, tulburări asociate specifice acestor boli și mai ales examenele paraclinic orientează diagnosticul.
- ***tulburări obstructive*** (calculi, cicatrici) sunt în general ușor de recunoscu

Tratament

Este în general simptomatic. Vizează tratamentul xerostomiei xeroftalmiei cu substituenți artificiali de salivă și lacrimi, prevenirea infecțiilo asociate ale glandelor salivare și a mucoasei bucale, prevenirea cariilor dentar și a parodontopatiilor.

Tratamentul general este de competența medicului reumatolog în colaborar

cu stomatologul și medicul oftalmolog.

PAROTIDITA EPIDERMICĂ VIRALĂ (OREIONUL)

Este o afecțiune virală acută ce afectează în principal glandele parotide, dar poate interesa ocazional și glandele submandibulare și sublinguale. Boala prezintă un ciclu endemic anual cu vârfurile de intensitate la sfârșitul iernii și primăvara.

Etiologie

Afecțiunea este produsă de un paramixovirus; transmiterea este prin contact direct și prin picăturile de salivă.

Trăsături clinice

După o perioadă de incubație de 2-3 săptămâni, boala debutează prin febră, alterarea moderată a stării generale. cefalee, dureri moderate preauriculare. Ambele sexe sunt afcetate în mod egal.

Tumefacția glandelor parotide poate debuta asimetric, dar devine de cele mai multe ori bilaterală după 2-3 zile. În 30% din cazuri parotidita epidermică rămâne cantonată unilatreal.

Pacienții acuză jenă, durere locală la masticație. Uneori din cauza obstrucției inflamatorii a orificiului canalului Stenon sau Warthon pot apărea retenții pasagere de salivă, mai ales în timpul meselor, însoțite de dureri moderate.

Examenul clinic pune în evidență tumefacție unilaterală sau bilaterală a glandelor parotide, cu împingerea laterală a lobului urechii. La palpare se percepe o tumefacție moale, elasticăs (pufoasă) a glandei parotide sau eventual submandibulare.

Inconstant ***examenul cendobucal*** pune în evidență congestie, tumefacție discretă a orificiului canalului Stenton sau Warthon cu diminuarea secreției salivare. Fenomenele se pot însoți uneori de adenopatie.

Interesare generală. Diseminarea virală este sistemică. Ea poate interesa și alte glande exocrine (pancreas) sau alte organe (ficat, rinichi, SNC); de cele mai multe ori această interesare nu are consecințe.

Apariția infecției la ***vârsta adultă*** poate avea uneori consecințe importante datorită interesării ocazionale a oragnelor genitale interne (orhită, epididimită sau afectare a ovarelor) cu apariția evetual a sterilității.

Diagnostic diferențial

Se face cu:

- ***parotiditele bacteriene*** se însoțesc de tumefacția de consistență mai crescută, împăstrate a glandei, tegumenete acoperitoare congestionate, calde,

salivă purulentă, stare febrilă. De cele mai multe ori sunt unilaterale.

- ***litiaza suprainfectată*** prezintă în general aceleași fenomene
- ***tumefacția bilaterală a glandelor parotide*** mai poate fi întâlnite în sarcoidoză, limfoame, sindrom Sjögren, afecțiuni metabolice. Sunt afecțiuni rare care nu se însoțesc se semnele acute ale parotiditei virale.

Tratament

Tratamentul este în general simptmatic asociat cu odihnă la pat. Se vor administra analgezice și antipiretice atunci când este cazul. Afecțiunea evoluează de cele mai multe ori favorabil. Foarte rareori s-au citat complicații renale, cardiace, nervoase și ale organelor genitale.

În prezent afecțiunea poate fi prevenită prin vaccinare cu efecte durabile.

ALGIILE BUCALE NESPECIFICE

Stomatodinia glosodinia (burning moulh syndrome)

Stomatodinia este un sindrom algic nespecific caracterizat prin usturimi sau senzaţie de arsură localizate în diferite zone ale cavităţii bucale, predominând la nivelul limbii, simptome cate nu se însoţesc de nici un fel de semne clinice obiective.

Caracteristica este discrepanţa dintre gravitatea, amploarea tulburărilor acuzate de pacient, (acuzelor dureroase subiective) şi lipsa oricărei modificări clinice ale mucoasei bucale.

Prevalenţa:

Afecţiunea interesează predominant sexul feminin, în special după sau în jurul perioadei de menopauză, deci după 50 de ani. Cu toate acestea, uneori poate apărea şi la persoane sub 40 de ani. Nu apare niciodată la copii.

Raportul femei/bărbaţi ar fi de 7/1 după Lamey şi Lewis.

După Basker şi colab. prevalenţa stomatodiniei ar fi de 5% din totalul pacienţilor prezentaţi în serviciile de stomatologie generală.

Debutul afecţiunii este în general lent, simptomele se instalează şi se agravează treptat (63% după Grushka). Cu toate acestea la cca 37% din cazuri debutul este brusc, legat uneori de manevre stomatologice, traume afective, şocuri psihice, etc.

Simptomatologie:

Este descrisă de majoritatea pacienţilor ca fiind foarte gravă, acută, descrierea traducând aproape totdeauna o puternică coloratură afectivă, emoţională. Pacienţii acuză de cele mai multe ori usturime, senzaţie de arsură, durere. Uneori însă, ei acuză senzaţie de amorţeala, umflătură, furnicături, înţepături sau „ardeiat, piperat".

De asemenea pot fi întâlnite senzaţii de gură uscată, asprime sau alterări ale gustului.

Aproximativ 1/2 din pacienţi acuză un caracter continuu al durerii, restul un caracter intermitent.

Durerea poate avea grade diferite de intensitate de la uşoară la foarte severă.

Sediul:

Cei mai mulţi pacienţi acuză usturimi în ***multiple zone*** ale cavităţii buca având aproape totdeauna ***o dispoziţie simetrică.***

În ordinea frecventei sunt interesate:
- vârful şi marginile limbii,
- mucoasa labială,
- gingiile procesului alveolar maxilar şi palatul dur,
- gingiile procesului alveolar mandibular,
- faringele şi planşeul bucal,
- mucoasa jugală.

La cca 1/3 din pacienţi senzaţiile produc tulburări în timpul alimentaţiei, cca 2/3 se plâng de tulburări ale somnului.

Alte senzaţii acuzate de pacienţi sunt: dureri de cap, inapetenţa, lip salivei, gura lipicioasă, insomnii şi schimbări de comportament (anxieta iritabilitate, depresie).

Evaluarea funcţiilor senzitiv-senzoriale bucale nu pune în eviden modificări ale senzaţiilor tactilă, gustativă, termică, discriminare epicritic Totuşi, pragul de tolerantă al durerii la aceşti bolnavi este scăzut semnificat faţă de indivizii normali.

După Lamey şi Lewis (1989) simptomatologia stomatodiniilor poa împărţii afecţiunea în trei tipuri deşi etiologia lor este în mare aceeaşi.

<u>Tipul I</u> (prezent la cca 60 - 70% din cazuri)

Pacientul nu prezintă nici un simptom dimineaţa după trezire. Usturimile s instalează treptat în cursul zilei, crescând în intensitate până seara, când atin punctul maxim.

Caracteristic, senzaţiile neplăcute dispar în timpul mesei şi, de asemenea, î timpul somnului. Nu trezesc pacienţii din somn.

Se accentuează în stările de stress, supărare, emoţii sau oboseală psihică.

<u>Tipul II</u> (cca. 20-30% din cazuri)

Usturimile sunt prezente la trezire şi persistă nemodificate tot timpul zilei.

Atât la tipul I cât şi la tipul II algiile sunt prezente zilnic [illegible] zile linişte

<u>Tipul III</u>

Spre deosebire de tipurile precedente, la aceşti bolnavi durerea nu apar zilnic şi poate avea unele sedii mai puţin obişnuite (planşeu, văl, laringe).

Uneori simptomele sunt agravate de o serie de obiceiuri vicioase (ticuri cum ar fi frecatul sau rotaţia limbii, tendinţa de a sustine o proteză instabilă colectarea forţată şi amestecarea salivei cu limba, etc.

Bolnavii se ***autoexaminează*** frecvent descoperind felurite modificări imaginare: limba „crăpată", limba „încărcată", puncte roșii, puncte albe pe limbă, formațiuni, noduli pe limbă sau buze. Uneori acuză modificări ale salivei, uscăciune a gurii sau alte simptome mai mult sau mai puțin imaginare.

În general sunt persoane anxioase, deseori cancerofobe, agitate sau depresive.

Examenul clinic obiectiv

De cele mai multe ori nu pune în evidență nici un fel de modificări. El trebuie totuși făcut cu atenție, în special cu referire la „modificările" observate de bolnav. Uneori examenul clinic poate decela modificări minore sau variante ale normalului ca: limba fisurată, glosita exfoliativă, depapilări de diverse origini, limba saburală sau piloasă.

În această din urmă situație, medicul trebuie să discearnă cu atenție care din tulburări țin de aceste modificări și care țin de starea anxioasă sau de acuzele subiective.

Etiologie

Etiologia afecțiunii este în mare parte necunoscută. În apariția ei au fost incriminați multipli factori care pot fi grupați în trei mari grupe: factori locali, factori generali și factori psihogeni.

1. Factori locali

Cei mai frecvent implicați în apariția stomatodiniilor ar fi:

* ***alergie de contact*** la metacrilat de metil, rășini epoxidice sau alte tipuri de rășini. Se citează alergiile la proteze nou aplicate pe câmpul protetic.

Alergii la alimente, conservanți, coloranți, parfumanți, aditivi alimentari, paste de dinți pot da naștere la stomatodinii pasagere care odată cu instalarea cauzei. Diagnosticul acestui tip de alergie a fost pus pe baza unor teste de contact cutanate, deși acestea pot da naștere uneori la rezultate fals pozitive.

* ***protezele dentare,*** în special cele amovibile pot genera glosodinii. Astfel Main și Basker observa că la aproximativ 50% din pacienții cu stomatodinii cauza ar fi aplicarea unor proteze. Sediul simptomelor ar fi chiar țesuturile care suportă protezele.

* ***parafuncții bucale*** cum ar fi ticuri motorii ale limbii (frecare, rulare, rotire) sau bruxism legat de proteze pot genera senzații de arsură la nivelul mucoasei (Lamey și Lamb).

* ***infecțiile cronice***

Candidoza cronică legată de diabet, xerostomie, corticoterapie, anemie pernicioasă pare a favoriza apariția afecțiunii.

Infecțiile fuzotreponemice cronice au fost și ele implicate în apariția glosodiniilor.

* ***alte cauze locale***

Reflexul gastro-esofagian poate produce senzații de arsură la nivelul faringelui sau palatului.

Glosita migratorie poate genera uneori în fazele de exacerbare depapilări și senzație de usturime la nivelul limbii. Starea se poate agrava în perioadele de stress.

Neurinomul nervului acustic poate genera uneori senzație de arsură la nivelul mucoasei bucale.

2. Factori generali

A. Menopauza este cel mai implicat factor general în geneza algiilor nespecifice bucale.

Pe lângă fenomenele vasomotorii generale, simptomatologia psihică sau alte tulburări, discomfortul oral (usturimi, gust alterat, etc.) poate însoți manifestările din jurul menopauzei.

Aceste tulburări senzitiv-senzoriale bucale pot apărea după diferitele statistici în 17-33% din cazuri. Totuși, aceste procente sunt cu mult mai mari decât prevalența de 5% a glosodiniei în rândul populației sau de 6% în rândul femeilor în premenopauză. Pe de alta parte, conform observațiilor lui Grushka (1987) la pacientele cu stomatodinii, tulburările legate de menopauză sunt mai severe decât la lotul martor.

Cu toate acestea, algiile bucale după menopauză nu par a fi legate de nivelele hormonilor estrogeni.

În același timp s-a observat că tulburările psihice legate de menopauză sunt mai accentuate la femeile cu stomatodinii de diferite tipuri.

B. Deficitele vitaminice și ale fierului cu răsunet în sfera hematologică (B12, acid folic) par a fi legate de prezența glosodiniilor în procente ce variază între 2- 58%.

Astfel, *anemia pernicioasă* apărută ca urmare a unui sindrom de malabsorbție a vitaminei B12 poate genera glosodinii în procente de 1,8-8%.

Deficitul de acid folic (ca urmate a unei afecțiuni celiace, boala Crohn, rezecții de stomac sau jejun) poate fi urmat de glosodinii.

Anemia sideropenică a fost implicată în apariția stomatodiniilor în procente ce variază intre 5-53% după diferitele statistici. Ea se datorează unui deficit de fier în urma reacțiilor de stomac, sarcină sau unor hemoragii repetate.

Deficitul de vitamine din complexul B (B1, B2, B6) poate cauza uneori stomatodinii (până la 40% din lotul studiat de amator).

C. Diabetul, deși incriminat în geneza afecțiunii nu apare decât în 5% din cazuri în statisticile recente.

D. Saliva și medicamentele.

Modificarea compoziției salivei: nivele proteice crescute, creșterea fosfaților,

sodiului, potasiului legate sau nu de tulburări hormonale, poate genera algii bucale.

Xerostomia obiectivă de diverse etiologii (radioterapie, medicamente, etc.) constituie deseori cauza unor glosodinii.

3. Factori psihologici

Sunt frecvent implicați în etiologia stomatodiniilor sau sunt asociați cu afecțiunea.

Aproape totdeauna pacienții prezintă episoade de nevroză anxioasă sau depresivă în antecedente. Deseori, factorii psihogeni sunt legați de stări de stress cronic care pot genera stări anxioase „mascate" sau disimulate pe care pacientul fie nu le realizează fie nu le mărturisește.

Pentru a evalua mai exact inter-relația dintre stomatodinii și afecțiunile psihice, o serie de studii ale ultimilor 10 ani aù căutat să introducă în bilanțul pacienților chestionarele folosite de psihologi sau psihiatri pentru gradarea, cuantificarea acestor afecțiuni.

Astfel **Van der Ploeg și colab.**, în 1987 găsește scoruri semnificativ mai mari la pacienții cu glosodinii față de lotul martor. Scorurile reprezentau suma punctajelor obținute pe baza unor astfel de chestionare care evaluau starea de anxietate, depresie, labilitate psihică sau reacții somatice la stress. Majoritatea pacienților erau femei în perioada de după menopauză, care prezentau o puternică componentă psihogenă în simptomele pe care le acuzau.

Browning și colab., în 1987 constată asocierea unei tulburări psihice la 44% din cazurile de stomatodinii investigate în comparație cu 16% cât apar la lotul martor.

Lamb și colab., în 1988 confirma rezultatele menționate anterior într-un studiu pe 150 cazuri. El confirma prezența unor factori de ordin psihic în geneza stomatodiniilor în mai mult de 50% din cazurile observate.

Incidența acestor componente psihice este mai mare în cazul glosodiniilor de tip II. În cadrul acestui grup predomină manifestările anxioase, iar pacienții sunt în același timp și cei mai greu de tratat.

Ratele de vindecare evaluate în cazul glosodiniilor de tip I și tip II au fost relativ comparabile (61% față de 59%).

70% din totalul cazurilor care nu au răspuns la tratament prezintă afecțiuni psihice asociate.

Concluziile autorilor sunt că:

- este absolut necesară decelarea la pacienții cu glosodinii a tulburărilor psihice, uneori mascate sau nediagnosticate.
- este necesară din partea medicului curant a unei permanente susțineri psihice a pacienților.
- este necesară o individualizare a tratamentului în funcție de bilanțul medical, psihologic și stomatologic al fiecărui pacient în parte.

Rojo și colab., în 1994 împart pacienții cu glosodinii în 2 grupe mari: c cu afecțiuni psihice asociate și cei fără.

Cca 50% din pacienții cu glosodinii prezintă afecțiuni psihice de tip anxi(depresiv, obsesiv sau psihosomatic. Această incidență este semnificativ m crescută decât incidența acestor afecțiuni în rândul populației normale (8-16% Este tot atât de posibil însă ca pacienții cu dureri cronice să dobândească ulteri aceste tulburări.

Somatizarea unor tulburări psihice pare a fi un factor tot atât de importa ca și cei menționați mai sus. Această modificare poate fi definită ca fii *existentă unor simptome care sugerează alterări fizice fără modificări clini obiective dar cu un mecanism fiziologic bine definit, presupus legat de u factori psihologici*

Conform autorilor, aceasta observație nu este surprinzătoare, cunoscut fii că somatizarea, anxietatea și depresia prezintă o strânsă inter-relație.

În concluzie se poate afirma că în cazul pacienților cu glosodinii es totdeauna necesar un examen psihiatric. Tulburările menționate mai sus p scăpa unui examen stomatologic, iar tratamentul lor va fi în colaborare cu u psiholog sau cu un medic psihiatru.

Tratament

În general nesatisfăcător, tratamentul glosodiniilor poate oferi un bu rezultat doar în cazul celor cu o etiologie precisă. Tratamentul se va institui i urma unui ***bilanț complet*** al bolnavului care trebuie să cuprindă:

- bilanțul medical general
- bilanțul psihiatric/psihologic
- bilanțul local stomatologic.

În urma acestui bilanț se vor decela în măsura posibilului, factorii etiologic și modalitățile terapeutice specifice. Caracteristica tratamentului glosodiniilo este individualizarea, adaptarea la fiecare caz în parte, în urma bilanțului comple

Astfel se va urmării:

1. Decelarea și tratamentul ***factorilor generali*** implicați în apariția glosodiniilo anemie, avitaminoze B, diabet, afecțiuni autoimune ale tractului digestiv, tulburări di timpul menopauzei, hiperaciditatea gastrică și refluxul [illegible]
2. Decelarea și înlăturarea ***cauzelor locale*** ale bolii: proteze incorecte dimensiunea verticală modificată a etajului inferior al feței, aliaje dentar necorespunzătoare, infecții cronice ale mucoasei (Candida etc.) alergii d contact, xerostomia, glosita migratorie.
3. ***Decelarea și tratarea afecțiunilor psihice*** coexistente: nevroze anxioase sau depresive precum stress-ul, stările conflictuale cronice, stările de tensiune nervoasă, cancerofobia. Se va administra medicația specifică (anxiolitice,

tranchilizante etc.).

Concomitent, în măsura posibilului este de dorit un consult și un bilanț psihologic al bolnavilor, urmat de un tratament de susținere și de întâlniri periodice cu psihologul. Toate aceste demersuri s-au dovedit foarte utile în atenuarea simptomatologiei, în cazul existenței unei componente psihice a glosodiniei.

4. Glosodiniile idiopatice sunt cele mai rebele la tratament, acesta fiind de cele mai multe ori nesatisfăcător. Unele cazuri sunt chiar înafara oricăror posibilități terapeutice uzuale. În aceste din urmă cazuri acupunctura s-a dovedit o alternativă valabilă. Rezultatele obținute nu sunt însă totdeauna stabile, iar într-un procent oarecare de cazuri se poate ajunge la o dependență a bolnavilor față de acest act terapeutic (Malița și Țovaru 1996).

Atitudinea generală a medicului stomatolog în fața acestor cazuri ar fi următoarea:

- se va interzice pacienților autoexaminarea
- se vor interzice tratamentele locale (colutorii, ape de gură, pastile de supt etc.) ineficiente chiar dăunătoare pentru că fixează atenția anxioasă a bolnavilor asupra mucoasei. Mai mult ele sunt inutile în cazul absenței unor factori etiologici locali.
- se vor contraindica alimentele condimentate sau acide
- se va recomanda reluarea ocupațiilor obișnuite sau a unor activități noi, sau captivante pe măsura capacității intelectuale sau fizice ale bolnavilor.
- se vor urma etapele de bilanț diagnostic și eventualele tratamente a factorilor etiologici depistați.

BIBLIOGRAFIE

1. Abdel-Salam M. et al - Which oral white lesions will become malignant? An image cytometric study. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1990, 69, 345-350.

2. Aleinikov A et al - Topical steroid therapy in oral lichen planus; review of a novel delivery method in 24 patients, J.Can. Assoc, 1996, 62, 324-327.

3. Alessi E. et al - Oral hairy leukoplakia, J. Am. Acad. Dermatol., 1990, 22, 79-86.

4. Ben Slama L. - Anatomic topographique et anomalies physiologiques de la cavite buccale. DU de Pathologie Buccale, UFR Stomatologie, Hopital de la Salpetriere.

5. Ben Slama L. - Lesions pigmentees de la Muqueuse Buccale, Diplome D'Universite de Pathologie de la Muqueuse Buccale, Paris, 1997.

6. Black M.M. et al - Immunopathological techniques in the diagnosis of bullous disorders, acta derm. Venereol., 1989, 69, 96-105.

7. Boisnic S et al - Topical tretinoin in the treatment of lichen planus and leukoplakia of the mouth mucosa. A clinical evaluation, Ann Dermatol Venerelo, 1994, 121, 459-463.

8. Boisnic S. - Principales Lesions Elementaires en Dermatologie Buccale et Leurs Etiologies, 1997, UFR de Stomatologie et de Chirurgie Maxillo-Faciale, Paris.

9. Boisnic S. Et al - Conduite a tenir devant une kratose de la cavit buccale, Ann. Dermatol. Venereol., 1992, 119,315-320.

10. Boisnic S. Et al. - Corium fibroblasts influence the development of oral leukoplakia in an in vitro reconstitution model, European Journal of Dermatology 1993, 3, 124-131.

11. Boisnic S. Et al. - Kratoses ambigues, Rev. Stomatol. Chir. Maxillofac., 1988, 89, nr.5, 255-265.

12. Boisnic S., Frances. C. - Hypertrophies gingivales, Ann. Dermatol. Venereol., 1988, 115, 373-382.

13. Boisnic S., Țovaru S. - Bilan et traitement des aphtoses buccales, Ann. Dermatol. Venereol., 1991,118,53-59.

14. Borowski B. - Lesions precancereuses et cancer. Revue D'odonto - Stomatologie, tome 21, nr.2, 1992,137-143.

15. Bouquot J.E. et al - Leukoplakia, lichen planus and other oral keratoses

in 23,616 white Americans over the age of 35 years, Oral. Surg. Oral Med. Oral Pathol., 61, 373-381, 1986.

16. Boyd A.S., Neldner H. - Lichen planus, J.Am. Acad. Dermatol, 1991, 25, 593-619.

17. Burlibasa C., Tovaru S. - Manifestari bucale in SIDA, Rev. Stomatologia, Vol. XXXVI, nr.4, oct/dec, 1989,241-254.

18. Burlibasa C., Tovaru S. - Noi orientari privind formele de debut ale cancerului bucal, Rev. Stomatologia, Vol. XXXIII, ian/mar 1986, nr.1,1-40.

19. Carrozzo M. Et al - hepatitis C virus Iinfection in Italian patients with oral lichen planus: a prospective case-control study, J. Oral. Pathol. Med, 1996, 25, 527-533.

20. Chomette G. Et al - Interet de l'etude de la microvascularization et de l'immunosurveillance cellulaire dans les etats prècancereux et microcancers de la cavite buccale, rev. Stomatol Chir. Maxillofac, 1990, 91, n, 4.262-265.

21. Collangettes D. Et al - Oral florid papillomatosis, ORAL oncol, Eur. J. Cancer., 29B, no.1, 81-82, 1983.

22. Collo D., Rothmund M. - Pracancerosen der zunge und mundhohle, Langenbecks archiv fur chirurgie, 1985, 366.

23. Debize E. Et al. - Ciclosporine A et Hyperplasie gingivale, J. Head & Neck Pathol. 1990, vol. 9, 11-24.

24. Delaporte E., Nicolas J.F., Thivolet J. - Cytokines Epidermiques, Interleukines et Peau, Ann. Dermatol. Venereol., 1989,116, 511-517.

25. Demarchez M., Dallanegra A., Czernielewski J. - Le systeme immunitaire de l'epiderme, Ann. Dermatol. Venereol., 1991,118,151-161.

26. Dental management of the HIV - infected patient, Supplement to JADA, American Dental Association, American Academy of Oral Medicine,1991.

27. Duffey D.C. et al - Oral lichen planus and its assiciation with squamous cell carcinoma: an update on pathogenesis and treatment implications, Laryngoscope, 1996, 106, 357-362.

28. Eisen D, Ellis C.N. - Topical cyclosporine for mucosal disorders, J. Am. Acad. Dermatol, 1990, 23, 1259-1263.

29. Eversole L.R. - Clinical outline of oral pathology - diagnosis and treatment, Third Edition, Lea & Febiger, 1992.

30. Eversole L.R. - Immunopathology of oral mucosal ulcerative, desquamative and bullous diseases, Oral Med. Oral Surg.Oral Pathol, 1994, 77, 555-571.

31. Fleury J.E. et al. - Les glossodynies, Rev. Stomatol. Chir. Maxillofac., 1990, 91, nr.4,276-280.

32. Glickman I. - Clinical Periodontology, 1972, W.B. Saunders Company, Fourth Edition, Chapters: 9-13.

33. Gonzales-Moles M.A. et al. - Epithelial response to the immunit aggression in oral lichen planus, Acta Stomatologica Belgica, Anno nr.3,1996, 119-123.

34. Gonzales-Moles M.A. et al. - Increase of proliferating cell nuc antigen (PCNA) expression in HPV-18 positive oral squamous cell carcinoı - Acta Stomatologica Belgica, Anno 93, nr.3,1996,113-117.

35. Grushka M. - Clinical features of burning mouth syndrome, Oral Sı Oral. Med. Oral. Pathol., 1987, 63,30-36.

36. Hatchuel D.A. et al. - Candidal infection in oral lichen planus, C Surg. Oral Med. Oral Pathol., 1990, 70, 172-175.

37. Helm T.N. et al. - Clinical features of Behcet's disease, vol. 72, n Oral Surg. Oral. Med. Oral. Pathol., 1991, July, 30-34.

38. Hornstein et al. - Pradilektionsstellen von leukoplakien u karzinomen der Mundschleimhaut, DMW, 106, 1981,1168-1173.

39. Jauregui L. Et al. - Lichen planus associated with liver disease cau by hepatitis C virus, Gastroenterol Hepatol, 1996, 19, 507-510.

40. Jorizzo J.L. - Behcet's Disease, Rev. Arch. Dermatol. - vol122, m 1986, 556-558.

41. Jungell P., malmstrom M. - cyclosporin A mouthwash in the treatm of oral lichen planus,Int J Oral Maxillofac Surg, 1996, 25, 60-62.

42. Kater L., Baart de la Faille H. - Multi-systemic Autoimmu Diseases, Chapter 2, 1995, Elsevier Science B.V.

43. Kellett J.K., Ead R.D. - Treatment of lichen planus with a short cou of oral prednisolon, Br. J. Dermatol, 1990, 123, 550-551.

44. Kilpi A. Et al - studies of the inflammatory process and maligna potential of oral mucosal lichen planus, Aust Dent. J., 1996, 41, 87-90.

45. Kramer I.R.H. - Precancerous lesions of the mouth, 9 100,Department of Pathology, Institute of dental surgery, University of Londo

46. Kramer I.R.H. et al. - The clinical features and risk of maligna transformation in sublingual keratosis, Brit. Dent. J., 1978, 144, 171-180.

47. Laine J. Et al. - Contact allergy to dental restorative materials patients with oral lichenoid lesions, Contact Dermatitis, 1997, 36, 141-146.

48. Lamey P.J., Lamb A.B. - Prospective study of aetiological factors in burnir mouth syndrome, British Medical Journal, vol.296, 30 april, 1988, 1243-1246.

49. Lamey P.J., Lewis M.A.O. - Oral Medicine in Practice: orofaci allergic reactions, British Dental Journal 1990, vol.168, 69-63.

50. Langlais R.P., Miller C.S. - Color Atlas of Common Oral Disease Second Edition, William & Wilkins, 1992.

51. Langlande M.A. et al. - Les Eczmas de Contact de la Muqueus buccale, Ann. Dermatol. Venereol, 1992, vol. 119,585-590.

52. Laskaris G. - Color Atlas of Oral Diseases, Second Edition, 1994, Thieme Medical Publishers.

53. laskaris G. - Oral Manifestations of Infections Diseases, Dental Clinics of North America, vol. 40, nr.2, Apr., 1996, 395-423.

54. Le Breton. G. - Les candidoses buccales, Revue D'Odonto Stomatologiie, tome 21, n. 2, 1992, 117-124.

55. Lopez Lopez J., Rosello Llabres X. - Cyclosporine A, an alternative to the oral lichen planus erosive treatment, Bull Group Int rech Sci Stomatol Odontol 1995, 38, 33-38.

56. Lucas R.B., Eveson W.J. - Atlas of Oral Pathology, Current Histopathology, Volume Eight, 1985, MTP Press Limited..

57. Luger T.A. - Epidermal Cytokines, Acta Derm. Venereol., 1989, 69, 61-76.

58. Main D.M.G., Basker P.M. - Patients Complaining of a Burning Mouth, British Dental Journal, 1983, 154, 206-211.

59. Marder M.Z. - The Standard of Care For Oral Diagnosis as it Relates To Oral Cancer, Compendium for Continuing Education in Dentistry, june 1998, vol 19, nr.6,569-582.

60. Markopoulos A.K. et al. - desquamative gingivitis:a clinical , histopathologic and immunologic study, Quintessence Int , 1996, 27, 763-767.

61. Matarasso S., Vaia E., Caputo G., Riccitiello F. - Le gengivopatie ipertrofico - iperplastiche - Rev. Minerva Stomatologica, vol. 38, n. 5, 1989, 567-577.

62. Mc.Carthy P.L., Shklar G. - Diseases of the Oral Mucosa, Lea & Febiger,1980, Philadelphia, Second Edition.

63. Menard P, Bertrand J.C. - Lesions precancereuses et cancereuses de la cavite buccale, leurs facteurs de risque sont bien connus, la revue du practicien- medecine generale, tome 6-n.187, 1992, 39-46.

64. Mohadjer C. Et al. - Precancerous condition of the mouth mucosa: lichen ruber planus, HNO, 1995, 43, 191-192.

65. Monteil R.A. - Les grains de Fordyce:maladie, heterotopie ou adenome? Etude histologique et ultrastructurale. Rev. Jour. Biol. Buccale, vol.9, 1981,109-128.

66. Nicolo M., Amato M., Bolletti Censi M. - Burning mouth syndrome, Minerva Stomatologica, vol. 38, n.9, 999-1002.

67. Pang B.K., freeman S. - Oral lichenoid lesions caused by allergy to mercury in amalgam fillings, Contact Dermatitis, 1995, 33, 423-427.

68. Pelissier A., Belaich S. - Manifestations buccales des dermatoses bulleuses acquises, Revue D'Odonto Stomatologie, tome 18, n.6, 1989, 507-522.

69. Peng T. Et al. - Gingival basement membrane antigent in desquamative lesions of the gingiva, Oral. Surg. Oral med. Oral Pathol, 61, 584-589, 1986.

70. Perusse R. - Diagnostic differentiel des lesions ulcereuses, vesiculaires et bulleuses de la cavite buccale, J. Canad. Dent. Assn. no.8, 1984,639-643.

71. Piette E. - L'evaluation d'une glossodynie, Journal Francais D'oto-rhino-laryngologie, vol.39, nr.2, 1990, 93-96.

72. Pinholt E.M. et al. - Oral cancer; a retrospective study of 100 danish cases, Br. J. Maxillofac Surg, 1997, 35, 77-80.

73. Platz H., Fries R., Hudec M. - Prognoses of Oral Cavity Carcinomas, Carl Hanser Verlag Munchen Wien, 1986.

74. Prost C. - L'immunopathologie des dermatoses bulleuses autoimmunes, Ann. Pathol, 1992, 12, n.4-5, 276-283.

75. Regezi J.A. et al - vascular adhesion molecules in oral lichen planus, Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol Endod, 1996, 81, 682-690.

76. Regezi J.A., Sciubba J. - Oral Pathology, Clinical-Pathologic Correlations, W.B. Saunders Company,1993,Second Edition.

77. Richter G. Et al - Zum krankheitsbild der sogenannten " oral florid papillomatosis', Dermatologica, 144, 75-82, 1972.

78. Krutchköff D.J. et al - dysplasia of oral mucosa: a unified approach to proper evaluation, Modern pathology, vol. 4, no.1, 113-119, 1991.

79. Eversole R. - The human papillomaviruses and oral mucosal disease, EDITORIAL, Oral Diagnosis, Medicine & Pathology, School of Dentistry 53-058, 1991.

80. Scully C. - Viruses and oral squamous carcinoma, Oral Oncol, Eur. J. Cancer, vol 28B, 57-59, 1992.

81. Gogusev J. et al - Virus papilloma; antigenes specifiques de groupe au sein de lesions des muqueuses buccales, rev Stomatol Chir Maxillofac, 1986, 87, n.1, 14-24.

82. Scully C. et al - Papillomaviruses: the current status in relation to oral disease, Oral Surg Oral Med Oral Pathol, 1988, 65, 526-532.

83. Smith C.J. - Oral cancer and precancer; background, epidemiology and aetiology, Br. Dent.j. 1989,167, 377-383, 1989.

84. Williams J.L. - Oral cancer and precancer: clinical features, Br. Dent. J.,168,13-17, 1990.

85. Scully C. - Oncogenes, onco-suppressors, carcinogenesis and oral cancer, br. Dent. J., 73, 53-59, 1992.

86. Assimakupoulos D. et al - Cancerologie generale, Etude comparative de l'influence du tabac et de l'alcool dans l'etiologie du cancer de la cavite buccale, du pharynx et du larynx, Les Cahiers d'ORL, 1990, T.XXV, n.6.397-405.

87. Barasch A. et al - Smoking, gender, and age as risk factors for site-specific intraoral squamous cell carcinoma, A case-series analysis, 509-513, Cancer, 1994, vol73, n.3.

88. Luce D. et al - Alcohol and tabacco consumption in cancer of the mouth, pharynx and larynx: a study of 316 female patients, Laryngoscope, 98,

1988, 313-316.

89. Silverman S. et al - Tabacco usage in patients with head and neck carcinomas: a follow-up study on habit changes and second primary oral/oropharyngeal cancers, JADA, 106, 1983, 33-35.

90. Eversole - Effect of DMBA on oral cancer development in hamsters with latent HSV - I infections in trigeminal ganglia, Oral Surg Oral Med Oral Pathol, 1989, 67, 167-171.

91. Kassim K.H. et al - Herpes simplex virus type 1 proteins in human oral squamous cell carcinoma, Oral Surg Oral Pathol Pral Med, 1988, 65, 445-448.

92. Park N.H. et al - Synergism of Herpes Simplex Virus and Tobacco-Specific N-Nitrosamines in cell transformation, J Oral Maxillofac Surg, 49:276-281, 1991, 276-281.

93. Lotan R. Et al - retinoid modulation of squamous cell differentiation and carcinogenesis, The cancer bulletin, vol.43, no.6, 1991, 490-498.

94. Frenceschi S. Et al - Risk factors for cancer of the tongue and the mouth: a case control study from northern Italy, Epidemiologie, cancer, 1992, vol 70, no.9, 2227-2233.

95. Boone C.W. et al - Histopathology of the premalignant process, The cancer bulletin , vol.43, no.6, 1991481-484.

96. Rosin M.P. - Genetic and proliferation markers in clinical studies of the premalignant process, The cancer bullentin, vol 43, no6, 1991, 507-514.

97. Park N. H. Et al - In vitro and animal studies of the role of viruses in oral carcinogenesis, Oral Oncol, Eur. J. Cancer, Vol.28B, no2, 145-152, 1992.

98. Toma S. Et al - Progressive 13-cis-retinoic acid dosage in the treatment of oral leukoplakia, Oral Oncol, Eur J Cancer, vol 28B, no.2, 121-123, 1992.

99. Scully C., Boyle P. - Vitamin A related compounds in the chemoprevention of potentially malignant oral lesions and carcinoma, Oral Oncol, Eur J Cancer, vol 28B, no2, 87-89, 1992.

100. Field J.K. - Oncogenes and tumour-supressor genes in squamous cell carcinoma of the head and neck, Oral oncology, Eur J Cancer, vol 28B, no.1, 67-76, 1992.

101. Desai S. A. Et al - Modulatory effect of cytokines on natural killer and antibody dependent cellular cytotoxicity directed to squamous cell carcinoma targets by lymphocytes from oral cancer patients, Oral Oncol, Eur J Cancer, vol 29B, no1, 69-73, 1993.

102. La Vecchia C. Et al - Diet and human oral carcinoma in europe, Oral oncol, Eur J Cancer, vol 29B, no.1, pp17-22, 1993.

103. Marshall J.R. et al - Smoking, alcohol, dentition and diet in the epidemiology of oral cancer, oral Oncol, Eur J cancer, vol 28B, no1, 9-15, 1992.

104. Shklar G , Schwartz J. - Oral cancer inhibition by micronutrients. The experimental basis for clinical trials, Oral Oncol, Eur J Cancer, vol 2 no.1, 9-16, 1993.

105. Kinoshita Y. et al - Diagnostic significance of nuclear DNA cont and nuclear area inoral hyperplasia, dysplasia and carcinoma, J Oral Maxillo Surg, 50, 728-733, 1992

106. Szpirglas H. - Detection des cancers buccaux et conception actue des etats precancereux, La revue du practicien, 1994, 45, 831-837.

107. Vaillant J.M. - depistage et diagnostic des carcinomes epidermoides la muqueuse buccale. Que peut -on conclure aujourd'hui du role respectif du fro cytologique et de la biopsie?, Bull Acad. Natle. Med., 1994, 178, n. 2, 233-247

108. Speight P.M. et al - Screening for oral cancer and precancer, O Oncol, Eur J Cancer, vol 28B, no.1, 45-48, 1992.

109. Ogden G.R. et al - Detection of field change in oral cancer using o exfoliative cytologic study, cancer, 68, 1611-1615, 1991.

110. Scully C., Burkhardt A. - Tissue markers of potentially maligna human oral epithelial lesions, J Oral Pathol Med , 1993, 22, 246-256.

111. Szpirglas H. - Les manifestations buccales des hemopathic Stomatologie, Paris, no4, 1980, 22050, 4-15.

112. Robert C., Roche Y., Deboise A. - La leucoplasie chevelue: donne actuelles, Actualites Odonto-Stomatologiques, n. 174, 1991, 269-276.

113. Roche Y., Rajabo, Cavaillon J.P. - La gingivite ulcero-necrotiqu Donnees Actuelles, Rev. L'information Dentaire, nr. 40, du 17 nov. 1988.4079-408

114. Rohn R., Schneider M., Ghahremani M. - Erkrankungen ur Veranderungen der Mundschleimhaut - Klinische und histologische befund Hoechst, Frakfurt?Main 1994.

115. Roitt I.M., Lehner T. - Immunology of Oral Discases, Blackwe Scientific Publications, First published, 1980.

116. Rojo L. et al - Prevalence of psychopathology in burning mout syndrome, Oral. Surg. Oral. Med. Oral. Pathol., 1994, 78,312-406.

117. Samson J., Carrel J.P., Gabioud F. - Les candidoses Buccales, Revu Medicale de la suisse Romande, 118,1998, 51-56.

118. Samson J., Carrel J.P., Gabiound F. - Le Lichen Plan Buccal - Revu Medicale de la Suisse Romande, 118, 1998,57-60.

119. Sanchez -Perez J. et al - Lichen planus and hepatitis C virus prevalence and clinical presentation of patients with lichen planus and hepatitis C virus infection, Br, J. Dermatol, 1996, 134, 715-719.

120. Sanchis-Bielsa J.M. et al - Oral lichen planus. An evolutive clinical and histological study of 45 patients followed up on for five years, Bull Group Int Rech Sci Stomatol Odontol , 1994, 37, 45-49.

121. Sasaki G. et al - Three cases of linear lichen planus caused by dental

metal compounds, J, Dermatol, 1996, 23, 890-892.

122. Sawaf M.H., Ouhayoun J.P. - Histologie de la Muqueuse buccale normale, Pevue D'odonto- Stomatologiie, tome 21, nr.2, 1992,85-94.

123. Schiodt M. et al - Clinical and histologic spectrum of oral hairy leukoplakia, Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol., 1987, 64, 716-720.

124. Scully C. et al - Oral manifestations of HIV infection and their management. I. More common lesions., Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol, 1991, 71, 158-166.

125. Scully C. et al - Oral manifestations of HIV infection and their management. II. Less Common lesions., Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol, 1991, 71, 167-171.

126. Scully C., El-Kom. M. - Lichen planus: review and update on pathogenesis, J. Of Oral Pathology, 1985, 14, 531-458.

127. Sieg P. et al - Topical cyclosporin in oral lichen planus : a controlled randomized, prospective trial, Br J Dermatol 1995, 132, 790-794.

128. Siegrist du Couedic V. - Manifestations buccales du Sida. Etude epidemiologique chronologique et evolutive a propos de 321 cas, These pour le Doctorat en medecine, 1995, Paris.

129. Silverman S. et al - A prospective follow -up study of 570 patients with oral lichen planus: persistence, remission and malignant association, Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol., 60, 30-34, 1985.

130. Silverman S. et al - A prospective study of findings and management in 214 patients with oral lichen planus, Oral surg. Oral Med. Oral Pathol, 1991, 72, 665-670.

131. Sklsvounou A., Laskaris G. - Frequency of desquamative gingivitis in skin diseases, Oral Surg., 1983, vol. 56, n.2, 141-143.

132. Skolund A. - value of epicutaneous patch testing in patients with oral mucosal lesions of lichenoid character, Scand J. Dent Res, 1994, 102, 216-222.

133. Sonis S.T., Fazio R.C., Fang L. - Principles and practice of oral medicine, Second Edition, 1995, W.B. Saunders Company.

134. Sporn M.B. et al. - Transforming Growth Factor-: Biological Function and Chemical Structure, Science, vol.233,aug.1986,532-534.

135. Stoll D. et al - Florid papillomatosis of the oral cavity: report of two cases, Revue de Laryngologie, 110, n.3, 1989, 303-304.

136. Szpirglas H. - Detection des cancers buccaux et conception actuelle des etats precancereux, La Revue du Practicien, Paris, 1995, vol 45, 831-837.

137. Szpirglas H. - Les lesions pre-cancereuses, Le cahier stomatologique, nr.5et6, 1988, 5-8.

138. Szpirglas H. - VIH - Sida: le practicien, le cabinet, le patient, Actualites Odonto-Stomatologiques, n. 168, 1989,845-856.

139. Szpirglas H.,Ben Slama L. - Les cancers de la cavit buccale apparaissent surtout sur une muqueuse saine, La revue du practicien, Mdecine Gnrale, tome 12, n. 440 du 30 nov. 1998, 25-29.

140. The 1st Asia - Pacific Workshop for oral Mucosal Lesions, 22-25 April Nagoya-Japan, 1994:

a.Zain R.B. - Epidemiology of oral mucosal lesions with special emphasis on oral cancer and precancer in Malaysia.

b.Amagasa T. - Erytroplakia of the oral cavity.

c.Axell T. - Oral lichen planus- classification and criteria.

d.Axell T. - Leukoplakia- classification and criteria.

e.Axell T. - Prevention of oral mucosal lesions.

f. Burkhardt - Dynamic aspects of intraepithelial lymphocytes and langerhans cells;

g. Maeda H. et al - immunohistochemical studies of keratin and ICAM - 1 expression in oral lichen planus;

h. Zhang K.H. et al - Influence of connective tissue to epithelium and its significance in cancer potential and treatment of precancer;

i. Ishii T. et al - The interactions between T cell migration and adhesion molecules on keratinocytes and vascular endothelial cells in oral lichen planus;

j. Sugihara K. et al - Clinicopathological study on oral lichen planus;

k. Ebihara T. et al - Clinical statistical evaluation of oral lichen planus treated at our clinic;

l. Szpirglas H. - Precancerous lesions - mythes and realities;

m. Varma A.K. - Precancerous oral mucosal lesions;

n. Tomitsuka S. et al - Malignant transformation from oral lichen planus;

o. Fujii E. et al - Multiple oral cancer development in patients with oral leukoplakia;

p. Xiao Y. et al - The study of T lymphocytes subsets. Active level of Il-2 interferon and red blood cell imune function in patients with oral lichen planus;

q. Hoenig J.F. et al - Detection of HPV in oral squamous cell carcinoma;

r. Kamegai A. et al - A case of papillary lesion on the tongue and palate identified papilloma virus antigens.

141. Third European Congress of Oral Medicine, Belfast, 1996 - Meeting report, Oral Diseases, vol.3, nr.1,1997, 43-49.

142. Tourne Luc. P.M., Friçton J.R. - Burning mouth syndrome critical review and proposed clinical management, Oral. Surg. Oral. Med. Oral. Pathol., 1992, 74,158-167.

143. Ţovaru S. - Cancerul incipient al mucoasei bucale I, Factori cauzali, Medicina moderna, 1997, vol IV, nr.8, 411-415.

144. Ţovaru S. - Cancerul incipient al mucoasei bucale II, Forme clinice,

Medicina moderna, 1997, vol IV, nr.9, 486-491.

145. Ţovaru S. - Le lichen plan buccal, Memoire pour le titre d'asssistant etranger, Paris, 1993.

146. Ţovaru S., Ben Slama L., Boisnic S. - Lichen plan buccal et cancer, Rev. Stomatol. Chir. Maxillofac., 1993, 94, n.1, Masson, Paris, 46-50.

147. Van Der Ploeg H.M. et al - Psychological aspects of patients with burning mouth syndrome, Oral. Surg. Oral. Med. Oral. Pathol., 1987, 63.,664-668.

148. Van Dis M.L., Parks E.T. - Prevalence of oral lichen planus in patients with diabetes mellitus, oral Surg Oral med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 1995, 696-700.

149. Van Lambalgen R., Wauben-Penris P.J.J. - Concepts in Immunodermatology, Acta Derm. Venereol., Stockh., !989, 69, 50-60.

150. Vincent S.D. et al - Clinical, historic and therapeutic features of cicatricial pemphigoid, Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol, 1993, 76, 453-459.

151. Vincent S.D. et al - Oral lichen planus: the clinical, historical and therapeutic features of 100 cases, Oral Medicine Oral Surg. Oral Pathol., 1990, 70, 165-171.

152. W.H.O. - Collaborating Center for Oral Precancerous lesions "Definition of leukoplakia and related lesions: an aid to studies on oral precancer", Oral Surgery, 46, 518-539, 1978.

153. Warnakulasuriya K.A., Johnson N.W. - Sensitivity and specificity of OraScan ® toluidine blue mouthrinse in the detection of oral cancer and precancer, J. Oral. Pathol. Med., 1996, 25, 97-103.

154. White R.K., Montgomery S. - Leukotrienes: Inflammatory mediators - A review. Oral. Surg. Oral. Med. Oral. Pathol., 61:514-518,1986.

155. Wolkenstein P., Roujeau J.C. - Toxidermies, Encyclopedie Medico-Chirurgicale, Paris, 19-930-A-10, Editions Techniques, EMC, 1995, 1-8.

156. Wright B.A., Wright J.W., Binnie W.H. - Oral Cancer; Clinical and Pathological Considerations, CRC Press Inc., 1988.

157. Wright J.M. - Oral Manifestations of Drug Reactions, Dental Clinics of North America, vol. 28, nr.3, july 1984, 529-543.

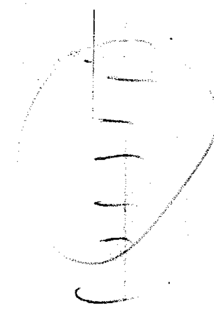
158. Yamamoto T. et al - Serum cytokines, Il-2 receptor and soluble intercellular adhesion molecule-1 in oral disorders, Oral Surg Oral med Oral Pathol, 1994, 78, 727-735.

159. Yamamoto T. et al. - Serum cytokines, interleukin-2 receptor, and soluble intercellular adhesion molecule-1 in oral disorders, Oral. Surg. Oral. Med. Oral. Pathol. 1994, 78,727-35.

160. Zegarelhi D.J. - Burning mouth: An analysis of 57 patients. Oral Surg., 58, 1984,34-38.

CUPRINS

1. – implanto → 15 implanto (vineri)
2. – endo → ~~07~~-08 → joi / vineri
3. – parodonto → 11-12 → luni / marti
4. – patologie → 04 feb – luni



4